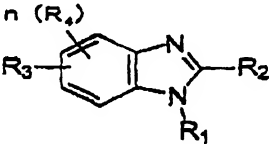
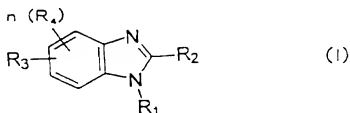




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 235/08, 235/10, 235/22, 235/24, 235/26, 235/28, 235/30, 401/06, 401/12, 405/06, 417/14, 417/10, A61K 31/415, 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/24334</p>
		<p>(43) 国際公開日 1997年7月10日(10.07.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03858 (22) 国際出願日 1996年12月27日(27.12.96) (30) 優先権データ 特願平7/34345 1995年12月28日(28.12.95) 特願平8/28766 1996年10月8日(08.10.96) (71) 出願人 (米国の除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 山崎剛次(YAMASAKI, Noritsugu)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-102 Ibaraki, (JP) 井本隆文(MOTO, Takafumi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP) 村井良行(MURAI, Yoshiyuki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-302 Ibaraki, (JP) 半谷隆弘(HIRAMURA, Takahiro)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP)</p>	<p>奥 照夫(OKU, Teruo)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市緑が丘8-2 Ibaraki, (JP) 澤田弘造(SAWADA, Kouzou)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市吾妻1-4-3-602-301 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 清水初志(SHIMIZU, Hatsushi) 〒300 茨城県つくば市御町1-1-1 駿鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP) (81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, RU, SG, TR, US, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 第14条第2項 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES</p>		
<p>(54) 発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体</p>		
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;">(I)</div> </div>		
<p>(57) Abstract Novel benzimidazole derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R₁ represents carboxy, esterified carboxy, carboxamide, amino, amido or sulfonyl. Because of having hypoglycemic or PDE5 inhibitory effects, these compounds or salts thereof are useful as remedies for impaired glucose tolerance, diabetes, complications of diabetes, insulin resistant syndrome, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, hyperglycemia, hypertension, angina pectoris, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerular diseases, tubular interstitial diseases, renal failure, angiodystonia, peripheral vascular disease, apoplexy, chronic reversible obstructive diseases, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by abnormality in intestinal motility, sexual impotence, nephritis, cancerous cachexia, or post-PCTA reconstruction.</p>		

次式 (I)



(Rはカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基である)で表される新規なベンゾイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。これらの化合物又はその塩は、血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うつ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

RU ロシア

[illegible]

中国人民共和国
サイレンマー

総
 カ
 国
 民
 フ
 テ
 ラ
 鮮
 華
 ゼ
 ヒ
 リ
 大
 リ
 ス
 ヒ
 ー
 K
 大
 リ
 ス

$$\frac{1}{R_0} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}$$

明細書

ベンズイミダゾール誘導体

技術分野

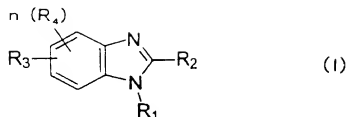
本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有する新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩に関する。また本発明は上記ベンズイミダゾール誘導体又はそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

発明の開示

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩、並びに上記ベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例え

テンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、次式(I)～(IV)および(VIII)～(XIV)で表されるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮的動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏性腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。



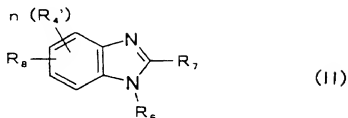
式 (I) 中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれた基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_2 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_3 はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 R_4 は低級アルキル基、又は低級アリール基、基を含んで置換されたものである。

R_1 は中性の置換基である。

n は0～3の整数を意味する。



式 (11) 中、 R_i は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R₇は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

Rはカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基
あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、
アリール基、複素環基、及び

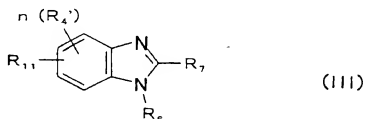


... 1970 ...

ルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、またR₄'は低級アルキレン基あるいは低級アルゲニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₄'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。



式(III)中、R₄'は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R₇は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

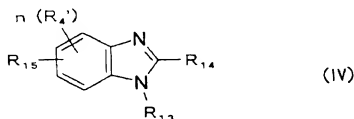
R₁₁は



(式 (IIIa) 中、 R_{11} は炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてよい) で表される置換基であり、 R_{11} は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_{14}' はハロゲン置換されていてよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数を意味する。



式 (IV) 中、 R_{13} は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてよいアリール低級アルキル基である。

R_{14} は低級アルキル基である。

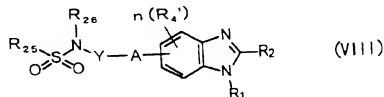
R_{15} は



(式 (IVa) 中 R_{14} は低級アルキル基又はアリール基である。) で表される置換基である。

R_{14}' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数である。



式 (VIII) 中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R_2 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、又はヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

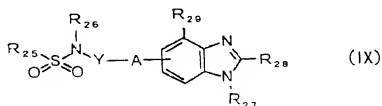
R_{25} は水素原子又は低級アルキル基であり、該 R_{25} 及び R_{26} が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルケレン基である。

Aは単結合又は低級アルケレン基もしくは低級アルゲニレン基を意味する。

R_{27} はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。



式 (IX) 中、 R_{27} は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリールスルホニル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、ハロ複素環低級アルキル基であり、該アリール低級アルキル基の芳香環は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、アリ

されていてもよい。

R₂₈は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミノ基又はカルボキシ基である。

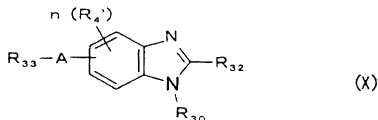
R₂₉は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

R₂₆は水素原子又は低級アルキル基であり、該R₂₅及びR₂₆が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R₂₇は水素原子又は低級アルキル基である。



式 (X) 中、R₃₀は水素原子、低級アルキル基、式



(式 (Xa) 中 R_{31} は水素原子、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、又はアリールオキシ基である。) で表される置換されていてもよいアリール低級アルキル基、一個又は二個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル基、複素環低級アルキル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、又は低級アルケンジオキシアリール基であり、該アリール低級アルキル基のアルキル部分はさらに低級アルキルで置換されていてもよい。

R_{31} は水素原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基又は複素環低級アルキル基である。

R_{31} はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、(2-シアノアリール) オキシカルボニル基、又は式

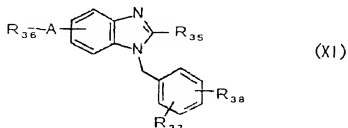


(式 (Xb) 中 Y はカルボニル基又は低級アルケン基であり、 R_{34} は置換されていてもよいアリール基、あるいは複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、又は複素環基である。) で表される置換基である。

A は単結合又は低級アルケン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

Y は置換されていてもよい炭化水素基である。 R_{34} にはアルキル

$R_{4'}$ は飽和もしくは不飽和のいずれでもよく、鎖状もしくは環状のいずれでもよく、場合によっては枝分かれしていてもよい。ハロゲン置換体の場合、ハロゲンの種類は問わず、またその数は任意である。 n は 0 ~ 3 の整数を意味する。従って、 $R_{4'}$ が 1 個、2 個、もしくは 3 個のいずれで結合していてもよく、また結合していなくてもよい。また、その結合位置は、他の置換基に対してオルト位、メタ位、パラ位のいずれであってもよい。ただし、 R_{30} が水素原子の場合 n は 0 である、すなわち $R_{4'}$ は結合していない。

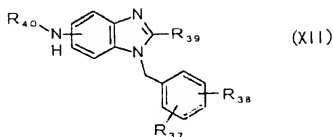


式 (XI) 中、 R_{35} は水素原子、アリール基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキル基又はアリール低級アルキル基である。

R_{36} はカルボキシル基、低級アルコシカルボニル基、複素環低級アルキルアミノ基又は複素環低級アルキルカルバモイル基である。

R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

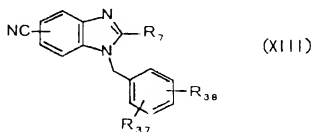
A は単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味し、 R_{39} が低級アルキル基であるとき A は低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。



式 (XII) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

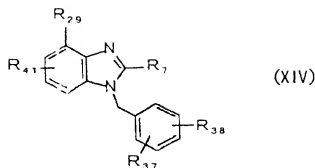
R_{39} は低級アルキル基である。

R_{40} は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基又はカルバモイル基である。



式 (XIII) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。



式 (XIV) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

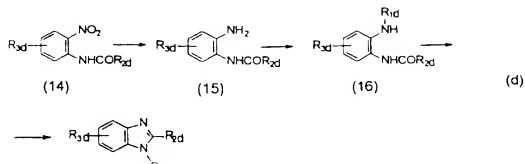
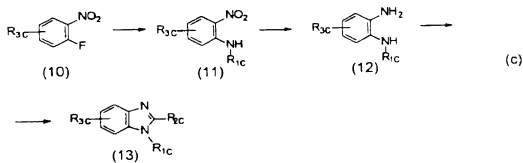
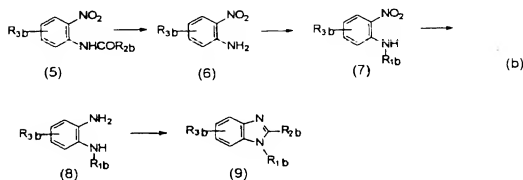
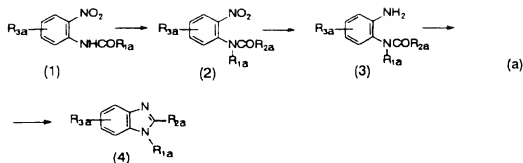
R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

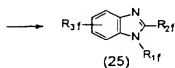
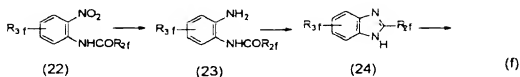
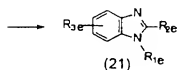
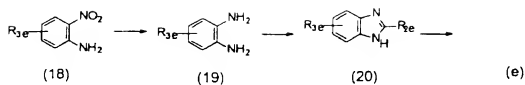
R_{41} は 2-ピリジルカルバモイル基、2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル基、N-メチル-N-(2-ピリジリメチル)カルバモイル基、ホモピロリジノカルボニル基、[2-(N-オキソ)-ピリジリメチル]カルバモイル基、4-(ジメチルアミノ)ベンジルカルバモイル基、ピペロニルカルバモイル基、N-メチル-N-(2-ピリジリ)カルバモイル基、チオモルホリノカルボニル基、ハロスルホニル基、アミノスルホニル基、アシルアミノスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。

R_{29} は水素原子又は低級アルキル基であり、 R_{41} が低級アルキルカルボニル基又はカルボキシル基である場合は低級アルキル基である。

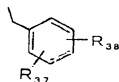
また、本発明は、上記の式 (VIII) ~ (XIV) で表される新規なベンズイミダゾール誘導体又はその塩を提供した。

本発明によって提供されるベンズイミダゾール誘導体は、以下に示す反応式 (a) ~ (f) に従って製造できる。

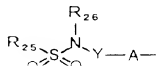




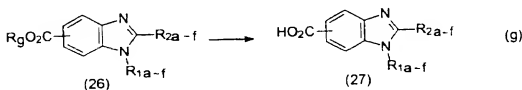
反応式中R_{1a}～R_{1f}は前記のR₁、R₆、R₁₃、R₁₇、R₂₂、R₂₃、R₂₇、R₃₀又は式



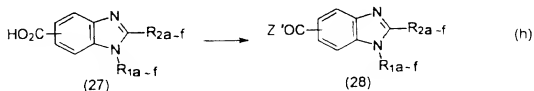
(式中R₃₇及びR₃₈は前記と同様の意味を表す)で表される置換ベンジル基から選ばれる。R_{2a}～R_{2f}は前記のR₂、R₇、R₁₄、R₁₈、R₂₈、R₃₂、R₃₃、又はR₃₈のうちから選ばれる。置換基R_{3a}～R_{3f}は式



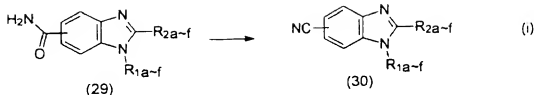
(式中 R_{25} 、 R_{26} 、 Y 及び A は前記と同様の意味を表す)で表される置換基、前記の R_3 、 R_8 、 R_{11} 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{24} 、 AR_{33} 、 AR_{36} 、 NHR_{40} 、 CN 又は R_{41} から選ばれる。また、 $R_{3a} \sim R_{3f}$ を規定する置換基は相互に変換可能である。例えば、反応式(g)又は(h)に示す如くエステル化合物(26)は酸化合物(27)又は酸ハライド化合物(28)に変換可能であり、これらにアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、目的のベンズイミダゾールを製造することもできる。あるいは反応式(i)又は(j)又は(k)又は(l)又は(m)又は(n)に示す誘導体化も可能である。これら $R_{3a} \sim R_{3f}$ の変換は反応式(a)～(f)中のいずれの行程で行ってもよく、式中 $R_{1a} \sim R_{1f}$ と $R_{2a} \sim R_{2f}$ の安定性あるいは生成物の単離のしやすさなどによって選ばれる。



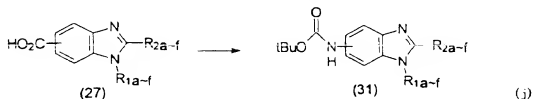
(反応式中 R_8 は低級アルキル基を表し、 $R_{1a} \sim f$ 及び $R_{2a} \sim f$ は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 Z' は塩素原子あるいは臭素原子を表し、 $R_{1a} \sim f$ 及び $R_{2a} \sim f$ は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 及び $R_{2a} \sim f$ は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 及び $R_{2a} \sim f$ は前記と同様の意味を表す)

反応式 (a) において、式 (1) の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、 $R_{1a}Z$ (Z は塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す) で表される化合物を作用することにより、式 (2) の化合物が製造できる。式 (2) の化合物は、1) 酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは 2) 水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは 3) 蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは 4) ソジウムハイドロスルファイ

は式(3)の化合物が反応系中で環化して、式(4)の化合物が直接得られることが多く、また化合物によっては1)から4)のいずれの条件でも一部式(4)の化合物が生成する。式(3)の化合物は酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(4)の化合物が製造できる。

反応式(b)において、式(5)の化合物は炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基、あるいは酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸による加水分解あるいは加溶媒分解によって式(6)で表される化合物が製造できる。式(6)の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、 $R_{10}Z$ (Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を作用させることにより、式(7)の化合物が製造できる。式(7)の化合物は1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3)蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元する方法により、式(8)の化合物に変換できる。式(8)の化合物と対応するカルボン酸あるいは酸クロリドあるいは酸ブロミドあるいは酸無水物から式(9)の化合物が製造できる。

反応式(c)において、式(10)の化合物と $R_{11}NH_2$ で表される化合物から式(11)の化合物が製造できる。式(11)の化合物から式(13)の化合物

換と同様である。

反応式(d)において、式(14)の化合物は、1)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは2)ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式(15)の化合物が製造できる。式(15)の化合物に炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基及び $R_1 \cdot Z$ (Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を作用させることにより、式(16)の化合物が製造できる。式(16)の化合物から酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(17)の化合物が製造できる。

反応式(e)において、式(18)の化合物は1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3)蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式(19)の化合物に変換できる。式(19)の化合物と対応するカルボン酸あるいは酸無水物あるいは酸クロリドあるいは酸ブロミドから式(20)の化合物が製造できる。式(20)の化合物に水酸化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、 $R_1 \cdot Z$ (Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を作用

させ、式(21)の化合物が製造できる。

混合物、あるいは4位と7位の混合物として得られ、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することが可能である。

反応式(f)において、式(22)の化合物は1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するか、あるいは2)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3)蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式(23)の化合物に変換できる。1)の方法では式(23)の化合物が反応系中で環化して、式(24)の化合物が直接得られることが多く、また化合物によっては1)から4)のいずれの条件でも一部式(24)の化合物が生成する。式(23)の化合物は酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(24)の化合物が製造できる。式(24)の化合物は、反応式(e)における式(20)から式(21)の方法により式(25)のベンズイミダゾール化合物に変換することができる。この方法では通常、式(25)の化合物はR₃₇の置換位置が5位と6位の混合物、あるいは4位と7位の混合物として得られる。再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することが可能である。

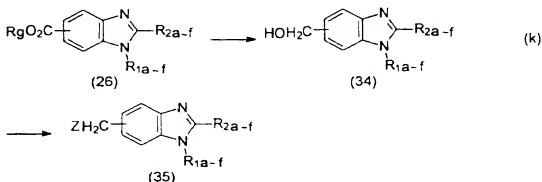
反応式(g)において、式(26)の化合物は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基により加水分解して式(27)の化合物が製造できる。式(27)の化合物はカルボニルジイミダゾールを作用させたのち、塩基の存在下でアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式(h)において、式(27)の化合物は塩化チオニルあるいは臭化チオ

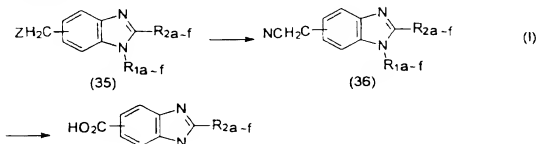
式(28)で表される酸ハライドに変換できる。式(28)の化合物にアミン類あるいはスルホンアミド類を反応させることにより更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式(i)において、式(29)の化合物に四塩化チタンを作用させることにより式(30)で表される化合物が製造できる。

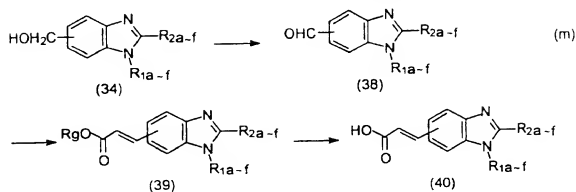
反応式(j)において、t-ブタノールに代表されるアルコール類の存在下、式(27)の化合物とジフェニルフォスホリルアジドに代表されるアジド類を作用させることにより式(31)の化合物が製造できる。式(31)の化合物は酸で分解して式(32)の化合物が得られる。式(32)の化合物とR₄・Z(Zは塩素原子あるいは臭素原子を表す)で表される化合物から式(33)の化合物が製造できる。



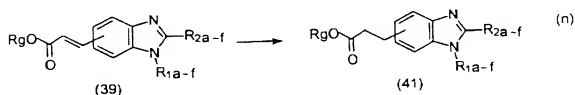
(反応式中R₄、R_{1a-f}及びR_{2a-f}は前記と同様の意味を表し、Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基又はメタンスルホニルオキシ基を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 Z は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 R_g は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 R_g は前記と同様の意味を表す)

反応式 (k) において、式 (26) の化合物は還元して式 (34) の化合物に変換できる。さらに、塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化メタンスルホニル、塩化トルエンシルホニルなどにより式 (35) で表される化合物に変換できる。

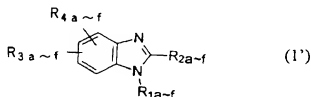
反応式 (1) において、式 (35) の化合物にシアン化ナトリウムあるいはシアン化カリウムを作用させると式 (36) の化合物が製造できる。これを水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式 (37) のカルボン酸が製造できる。

反応式 (m) において、式 (34) の化合物を酸化して得られる式 (38) の化合物にトリキリ (トリフルオロメチルアゾニウム) アセテートを作用させ

ウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式(40)のカルボン酸が製造できる。式(35)、(37)又は(40)の化合物をアミン類又はスルホニルアミド類と反応させることにより、更なるベンズイミダゾール化合物を製造することができる。

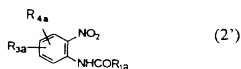
反応式(n)において式(39)の化合物を水素雰囲気下あるいは蟻酸存在下でパラジウム、白金、ルテニウム遷移金属触媒で還元することにより式(41)の化合物が製造できる。

なお、

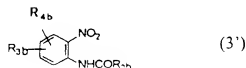


(式中R1a~f、R2a~f、R3a~fは前記と同様の意味を表し、R4a~fは前記のR4、R4'、R21のうちから選ばれる)

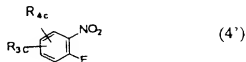
で表される化合物は、反応式(a)~(f)においてそれぞれ出発原料として



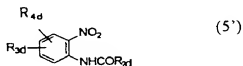
(式中R1a、R2a、R3aは前記と同様の意味を表し、R4aは前記のR4、R4'、R21のうちから選ばれる)



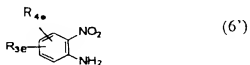
(式中 R_{1b} 、 R_{2b} 、 R_{3b} は前記と同様の意味を表し、 R_{4b} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{2g} のうちから選ばれる)



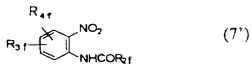
(式中 R_{1c} 、 R_{2c} 、 R_{3c} は前記と同様の意味を表し、 R_{4c} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{2g} のうちから選ばれる)



(式中 R_{1d} 、 R_{2d} 、 R_{3d} は前記と同様の意味を表し、 R_{4d} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{2d} のうちから選ばれる)



(式中 R_{1e} 、 R_{2e} 、 R_{3e} は前記と同様の意味を表し、 R_{4e} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{2g} のうちから選ばれる)

[illegible]

で表される化合物を用いることにより製造できる。

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マスマススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例および詳細を以下に説明する。

低級なる語は特に断りのない限り、炭素原子数1~6を意味し、低級アルキル基の好適なものとしてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、および1-エチル-1-メチルプロピル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1~3のものが挙げられる。

炭素数7までのアルキル基とはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、および1-エチル-1-メチルプロピル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1~3のものが挙げられる。

チルブチル基、3-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、*n*-ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルベンチル基、2-エチルベンチル基、3-エチルベンチル基、4-エチルベンチル基、1, 1-ジメチルベンチル基、2, 2-ジメチルベンチル基、3, 3-ジメチルベンチル基、4, 4-ジメチルベンチル基、および1-プロピルブチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基である。

炭素数8までのアルキル基とはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、3-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、*n*-ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルベンチル基、2-エチルベンチル基、3-エチルベンチル基、4-エチルベンチル基、1, 1-ジメチルベンチル基、2, 2-ジメチルベンチル基、3, 3-ジメチルベンチル基、4, 4-ジメチルベンチル基、1-プロピルブチル基、*n*-オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、5-エチルヘキシル基、1, 1-ジメチルヘキシル基、2, 2-ジメチルヘキシル基、3, 3-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルヘキシル基、

ンチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基であり、好適には炭素数3～6のものである。

低級アルキレンとはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレンなどの炭素数6以下のアルキレンであり、好適には炭素数1～3のものであり、低級アルケニレンとはエテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、および5-ヘキセニレンなどの炭素数6以下のアルケニレンであり、好適には炭素数2～3のものである。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子であり、好適なものとしてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

ハロ低級アルキルとはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子が置換した炭素数8までの直鎖状または分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、および臭素原子が置換した炭素数8まで、より好適には炭素数1～3の直鎖状または分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヘptaフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロ

、3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘptaフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、5-ブロモペンチル基、パーフルオロペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、パーフルオロヘキシル基、2-フルオロヘプチル基、2-クロロヘプチル基、2-ブロモヘプチル基、7-フルオロヘプチル基、7-クロロヘプチル基、7-ブロモヘプチル基、およびパーフルオロヘプチル基などが挙げられる。

低級アルコキシ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、t-ヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、および1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基などが挙げられる。さらに好適にはメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、およびt-

ブチルオキシ基、2-メチルブチルオキシ基、3-メチルブチルオキシ基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基などが挙げられる。

シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが挙げられ、より好適には炭素数1~4のもの、シクロプロピル基、シクロブチル基が挙げられる。

低級アルコキシ低級アルキル基とは、炭素数8までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基が、炭素数8までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したものである。例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、メトキシペンチル基、メトキシヘキシル基、メトキシヘプチル基、メトキシオクチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシブチル基、エトキシペンチル基、エトキシヘキシル基、エトキシヘプチル基、エトキシオクチル基、プロピルオキシメチル基、プロピルオキシエチル基、プロピルオキシプロピル基、プロピルオキシブチル基、プロピルオキシペンチル基、i-プロピルオキシメチル基、i-プロピルオキシエチル基、i-プロピルオキシプロピル基、i-プロピルオキシブチル基、i-プロピルオキシペンチル基、ブチルオキシメチル基、ブチルオキシエチル基、ブチルオキシプロピル基、ブチルオキシブチル基、i-ブチルオキシメチル基、i-ブチルオキシエチル基、i-ブチルオキシプロピル基、i-ブチルオキシブチル基、sec-ブチルオキシメチル基、sec-ブチルオキシエチル基、sec-ブチルオキシプロピル基、sec-ブチルオキシブチル基、t-ブチルオキシメチル基、t-ブチルオキシエチル基、t-ブチルオキシプロピル基、t-ブチルオキシブチル基、ペンチルオキシメチル基、ペンチルオキシエチル基、ペンチルオキシプロピル基、ペンチルオキシブチル基、ヘキシルオキシメチル基、ヘキシルオキシエチル基、およびヘキシルオキシプロピル基などが挙げられ、好適には炭素数1~2のアルキルオキシ基が炭素数1~2のアルキル基に結合したものが挙げられる。

トリ低級アルキルシリル低級アルキル基とは、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリプロピルシリル基などが前記の低級アルキル基に結合し

低級アルキルアミノ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルアミノ基である。例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*i*-ペンチルアミノ基、*sec*-ペンチルアミノ基、*t*-ペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、4-メチルペンチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、3-エチルブチルアミノ基、1、1-ジメチルブチルアミノ基、2、2-ジメチルブチルアミノ基、3、3-ジメチルブチルアミノ基、および1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基が挙げられる。さらに好適には、炭素数1~4のもの、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、および*t*-ブチルアミノ基が挙げられる。

低級アルキルチオ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1、1-ジメチルブチルチオ基、2、2-ジメチルブチルチオ基、3、3-ジメチルブチルチオ基、および1-エチル-1-メチルプロピルチオ基などが挙げられる。さらに好適にはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1、1-ジメチルブチルチオ基、2、2-ジメチルブチルチオ基、3、3-ジメチルブチルチオ基、および1-エチル-1-メチルプロピルチオ基などが挙げられる。さらに好適にはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1、1-ジメチルブチルチオ基、2、2-ジメチルブチルチオ基、3、3-ジメチルブチルチオ基、および1-エチル-1-メチルプロピルチオ基などが挙げられる。

れる。

低級アルキルチオ低級アルキル基とは、先に規定した炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基が、先に規定した炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したものである。

低級アルコキシカルボニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状および分岐状アルキルオキシカルボニル基である。例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、*i*-プロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、*i*-ブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブチルオキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基、*i*-ペンチルオキシカルボニル基、*sec*-ペンチルオキシカルボニル基、*t*-ペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブチルオキシカルボニル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニル基、*i*-ヘキシルオキシカルボニル基、*t*-ヘキシルオキシカルボニル基、*sec*-ヘキシルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-エチルブチルオキシカルボニル基、2-エチルブチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルオキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルオキシカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシカルボニル基などを挙げられる。さらに好適にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、*i*-プロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、*i*-ブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブチルオキシカルボニル基、および *t*-ブチルオキシカルボニル基など、炭素数1~4のアルコキシ基が結合したカルボニル基が挙げられる。

低級アルカノイル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状および分岐状アルキルカルボニル基である。例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基

ル基、*i*-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、*tert*-ブチルカルボニル基、*n*-ペンチルカルボニル基、*i*-ペンチルカルボニル基、*sec*-ペンチルカルボニル基、*tert*-ペンチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、*n*-ヘキシルカルボニル基、*i*-ヘキシルカルボニル基、*tert*-ヘキシルカルボニル基、*sec*-ヘキシルカルボニル基、2-メチルペンチルカルボニル基、3-メチルペンチルカルボニル基、1-エチルブチルカルボニル基、2-エチルブチルカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルカルボニル基、および1-エチル-1-メチルプロピルカルボニル基などが挙げられる。さらに好適にはメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、*i*-プロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、*i*-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、および*tert*-ブチルカルボニル基など、炭素数1~4のアルキル基が結合したカルボニル基が挙げられる。

低級アルカンスルホニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状および分岐状アルカンスルホニル基である。例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、1-プロパンスルホニル基、2-プロパンスルホニル基、1-ブタンスルホニル基、2-ブタンスルホニル基、1, 1-ジメチルエタンスルホニル基、1-(2-メチルプロパン)スルホニル基、1-ペンタンスルホニル基、2-ペンタンスルホニル基、3-ペンタンスルホニル基、1-(3-メチルブタン)スルホニル基、1, 1-ジメチルプロパンスルホニル基、1-ヘキサンスルホニル基、2-ヘキサンスルホニル基、3-ヘキサンスルホニル基、1-(2-メチルペンタン)スルホニル基、1-(3-メチルペンタン)スルホニル基、1-(4-メチルペンタン)スルホニル基、2-エチルブタンスルホニル基、3-エチルブタンスルホニル基、1, 1-ジメチルブタンスルホニル基、2, 2-ジメチル

4 のアルキルスルホニル基が挙げられる。

アリール基とは、本明細書全体において炭素数 6 ～ 10 のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は 1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。また、そのベンゼン環上およびナフタレン環上に前記のハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基など、スルホニル基に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリール低級アルキル基はベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、およびナフチルヘキシル基を含み、前記の低級アルキル基に前記のアリール基が結合したものを意味する。

アリール低級アルキルオキシ基は、ベンジロキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基、フェニルペンチルオキシ基、フェニルヘキシルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基、ナフチルブチルオキシ基、ナフチルペンチルオキシ基等を含み、またそのベンゼン環上およびナフタレン環上に置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル低級アルキル基は、ベンゼンスルホニルメチル基、トルエンスルホニルメチル基、ナフタレンスルホニルメチル基など、前記の低級アルキル基に前記のアリールスルホニル基が結合したものを意味する。

アリールスルホニルアミノ基は、ベンゼンスルホニルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基など、アミノ基に前記のアリール

環基についても結合位置を規定するものではない。

低級アルキレンジオキシベンジル基とは、メチレンジオキシベンジル基、エチレンジオキシベンジル基、およびプロピレンジオキシベンジル基などである。

好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などの少なくとも1個の複素原子を有する飽和または不飽和の単環または多環複素環基を意味する。

より好ましい例としては、下記の複素環基、

—酸素原子1ないし5個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル（たとえばテトラゾロ〔1, 5-b〕ピリダジニルなど）、ジヒドロトリアゾロピリダジニルなど；

—硫黄原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）またはそのS、S—二酸化物、たとえばジチアナフタレニル（たとえば4H—1, 3—ジチアナフタレニル、1, 4—ジチアナフタレニルなど）、ベンゾチオフェニルまたはそのS、S—二酸化物（たとえばベンゾ〔a〕チオフェニルまたはそのS、S—二酸化物、ベンゾ〔b〕チオフェニルまたはそのS、S—二酸化物など）など；

—窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびそのN—オキシド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（たとえば4H—1, 2, 4—トリアゾリル、1H—1, 2, 3—トリアゾリル、2H—1, 2, 3—トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば1H—テトラゾリル、2H—テトラゾリルなど）、ジヒドロトリアジニル（たとえば4, 5—ジヒドロ—1, 2, 4—トリアジニル、2, 5—ジヒドロ—1, 2,

—窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばアゼチニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど；

—酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；

—酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；

—酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばモルホリニルなど；

—硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；

—硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、1, 2-チアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（たとえば1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリルなど）など；

—硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど；

—硫黄原子1個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど；などを挙げることができる。

好適な「ヘテロリルキレートオリゴキン基」としては、下記に示すものを挙げる

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど）、この低級アルキルエステルは適当な置換基を少なくとも1個有していてもよく、その例としては、たとえば低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル〔たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピパロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-（または2-）アセトキシエチルエステル、1-（または2-、または3-）アセトキシプロピルエステル、1-（または2-、または3-、または4-）アセトキシブチルエステル、1-（または2-）プロピオニルオキシエチルエステル、1-（または2-、または3-）プロピオニルオキシプロピルエステル、1-（または2-）ブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）ピパロイルオキシエチルエステル、1-（または2-）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3、3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-（または2-）ペンタノイルオキシエチルエステルなど〕、低級アルカンシルホニル（低級）アルキルエステル（たとえば2-メルエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル（たとえば2-ヨードエチルエステル、2，2，2-トリクロロエチルエステルなど）；低級アルコシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル〔たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-（または2-）メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）エ

ルポニルオキシエチルエステルなど]、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、または（5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）（低級）アルキルエステル [たとえば（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）エチルエステルなど]；低級アルケニルエステル（たとえばビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアル（低級）アルキルエステル（たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、トリルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ第三級ブチルベンジルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアリールエステル（たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；フタリジルエステル；などを挙げることができる。

このように定義される保護されたエステル化されたカルボキシの好ましい例としては、低級アルコキシカルボニルおよびフェニル（またはニトロフェニル）（C1-C4）アルコキシカルボニルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルを挙げることができる。

好適な「アミド化されたカルボキシ基」としては、以下のものを挙げることができる。

ることができる) [例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、n-ブチルカルバモイル、t-ブチルカルバモイル、N-メチル-N-(ピリジルメチル)カルバモイル等]、

アリール低級アルキルカルバモイル基(アリール基および低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばベンジルカルバモイル、3,4-メチレンジオキシベンジルカルバモイル、ジアミノベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル]、

炭素数3~7のシクロ低級アルキルカルバモイル基(シクロ低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等]、

アリールカルバモイル(アリール基は前記のものを挙げることができる) [例えばフェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等]、

複素環カルバモイル基(複素環は前記のものを挙げることができる) [例えばチアゾリルカルバモイル、チアジアゾリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、トリアゾリルカルバモイル、テトラゾリルカルバモイル、N-メチル-N-ピリジニルカルバモイル、モルホリノカルバモイル等]、

複素環低級アルキルカルバモイル基(複素環低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばモルホリノエチルカルバモイル、ピリジルメチルカルバモイル、メチレンジオキシベンジルカルバモイル等]、

窒素原子が窒素含有複素環の一員となっているN-置換カルバモイル(例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-パーヒドロアゼピニルカルボニル、1,1-ジオキソチアゾリジンカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニルカルボニル、4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル、カルボキシピロリ

置換スルホニルカルバモイル基など。

また該置換スルホニルカルバモイル基の置換基としては、前記の、炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、またはアリール基等が挙げられ、該アリール基は、前記の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基またはニトロ基等で置換されていてもよい。具体的には、ナフチルスルホニルカルバモイル、ベンゼンスルホニルカルバモイル、ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル、トリハロベンゼンスルホニルカルバモイル、低級アルコキシベンゼンスルホニルカルバモイル、ハロベンゼンスルホニルカルバモイル、モノ又はジ低級アルキルベンゼンスルホニルカルバモイル、炭素数1~8のアルキルスルホニルカルバモイル（*n*-ブチルスルホニルカルバモイル、ブチルスルホニルカルバモイル、プロピルスルホニルカルバモイル、イソプロピルスルホニルカルバモイル、メチルスルホニルカルバモイル、オクチルスルホニルカルバモイル、ペンチルスルホニルカルバモイル、イソペンチルスルホニルカルバモイル、ヘキシルスルホニルカルバモイル等）、トリハロ（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、フェニル（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、トリ低級アルキルスルホニルカルバモイル、低級アルキルチオ低級アルキルスルホニルカルバモイル、低級アルコキシ（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、キノリルスルホニルカルバモイル等が挙げられる。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシル、ならびに芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシルであって、カルボン酸、炭酸、スルホン酸、カルバミン酸などから誘導されたアシルを挙げることができる。

この脂肪族アシルとしては、飽和または不飽和の非環式または環式のもの、た

ては、

ル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど) などのアルカノイル、低級アルキルスルホニル (たとえばメシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなど) などのアルキルスルホニル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル (たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、低級アルコキシカルボニル (たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルなど) などのアルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル (たとえばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなど) などのアルケニルオキシカルボニル、低級アルケノイル (たとえばアクリロイル、メタアクリロイル、クロトノイルなど) などのアルケノイル、シクロ (低級) アルカンカルボニル (たとえばシクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなど) などのシクロアルカンカルボニルなどを挙げることができる。

芳香族アシルとしては、C6-C10アロイル (たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイルなど)、N-(C6-C10)アリールカルバモイル (たとえばN-フェニルカルバモイル、N-トリルカルバモイル、N-ナフチルカルバモイルなど)、C6-C10アレーンスルホニル (たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど) などを挙げることができる。

複素環アシル、たとえば複素環カルボニル; 複素環 (低級) アルカノイル (たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど); 複素環 (低級) アルケノイル (たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど); 複素環グリオキシロイル; 複素環スルフィニル; 複素環スルホニル; などを挙げることができる。

ルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などのアルルコキシカルボニルなどを挙げることができる。

これらのアシル基は、1個またはそれ以上の適当な置換基、例えばニトロなどでさらに置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシルとしては、ニトロアルルコキシカルボニル（たとえばニトロベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げることができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、及びトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンアミンなどの有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸といった塩基との塩又は酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シス又はトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に包含される。本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物として、例えば、水和物及びエタノール

本発明の具体的な化合物としては、式 (IX) で表されるベンズイミダゾール誘導体では、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、5-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホニルカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-プロパンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、N-ベンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]アクリルアミド、N-ベンゼンスルホニル-2-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]アセトアミド、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(4-クロロベンゼンスルホニル

ロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミ
 ダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル
)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-ク
 ロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフ
 ェニル-4-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-
 メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルカルバモイルベンズイミダゾール、6-ベ
 ンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミ
 ダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-メトキシベンゼンスルホニルカルバモイ
 ル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(α -トル
 エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(2
 ,5-ジメチルベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1
 -(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル)ベ
 ンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル
)ベンゼンスルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、6-(2-クロロベンゼン
 スルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6
 -ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズ
 イミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2,4-ジクロ
 ロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェ
 ニル-4-イルメチル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニル
 カルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール、6-ベ
 ンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシベンズ
 イミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル
)-2-カルボキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピ
 フェニル-4-イルメチル)-2-メチルアミノベンズイミダゾール、2-アミノ-6-ベン
 ズイミダゾール-5-カルボキシベンズイミダゾール、2-アミノ-6-ベンズイミ
 ダゾール-5-カルボキシベンズイミダゾール、2-アミノ-6-ベンズイミダゾール-5-

ルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イ
 ルメチル)-2-n-ヘプチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニルカルバモ
 イル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-クロロメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼ
 ンスルホンニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシメチルベン
 ズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチ
 ル)-2-i-プロピルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-1-(
 ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホ
 ニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチルチオベンズイミダゾー
 ル、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロ
 ピルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-1-(ピフェニ
 ル-4-イルメチル)-2-n-ヘキシルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニ
 ルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンス
 ルホンニルカルバモイル-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾー
 ル、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-フェニ
 ルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-2-メチル-1-(2-ニト
 ロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-2-メチル
 -1-ベンジルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-2-メチル
 -1-(4-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル
 -1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスル
 ホニルアミノメチル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、N-ベ
 ンゼンスルホンニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イ
 ル]プロピオンアミド、6-ベンゼンスルホンニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(1,
 2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジ
 ル)-2-メチル-6-(8-キノリンスルホンニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(4-
 n-ヘプチルベンゾニル)カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミ

オロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル
 -2-メチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタン
 スルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベン
 ジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチル
 ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロ
 ロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-
 2-メチル-6-(1-プロパンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-エ
 タンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミ
 ダゾール、6-(プロパンスルホニルカルバモイル)-1-イルカルボニル)-1-(2-
 クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニル
 カルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-シクロプロピルベンズイ
 ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニル
 カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-
 [(3-メチルブタン)スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロ
 ロベンジル)-6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、7-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベン
 ジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-
 [1-[3-(トリメチルシリル)プロパン]スルホニルカルバモイル]ベンズイ
 ミダゾール、4-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベン
 ジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-
 (1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-
 ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-
 2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-エタンスルホニルカルバモイル)-1-
 [(2'-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、
 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(3-フルオロピフェニル-4-イル)
 メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-メ
 トキシメチル)ベンズイミダゾール]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベン
 ジル)-2-メチル-6-[(2-メチルベンズイミダゾール)ベンズイミダゾール]

ルベンズイミダゾール、1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル (1-ベン
 タンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-エ
 ルメチル) -2-エチル-6 [1- [3- (メチルチオ) プロパン] スルホニルカルバ
 モイル] ベンズイミダゾール、1- (4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6- (1-ベン
 タンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカル
 バモイル) -1- (2,4-ジクロロベンジル) -2-エチルベンズイミダゾール、1- (4-
 ピフェニルメチル) -2-エチル-6-[1- (3-メチル) ブタンスルホニルカルバモイル
] ベンズイミダゾール、5- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2,4-ジクロ
 ロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール、1- (4-ピフェニルメチル) -5- (1-
 ブタンスルホニルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール、1- (4-ピフェ
 ニルメチル) -2-エチル-6- (2-メトキシエタンスルホニルカルバモイル) ベンズ
 イミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-エチル-1- [4- (4-フル
 オロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニ
 ルカルバモイル) -1- [4- (3,4-ジクロロベンジルオキシ) ベンジル] -2-エチルベ
 ンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- [sec- (2,4-ジク
 ロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカル
 バモイル) -1- [4- (2-ピリジル) ベンジル] -2-メチルベンズイミダゾール、6-
 (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2,4-ジクロロベンジル) -2,4-ジメチ
 ルベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-1- (4-
 フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6- (ブタンスルホニルカルバモ
 イル) -2-メチル-1- (2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、1- [(4-ベン
 ズイルアミノ) ベンジル] -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メ
 チルベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル
 - [4- (2-フェニルエチル) ベンジル] ベンズイミダゾール、1- [(4-ベン
 ズイル) ベンジル] -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-

(2-フェニルエチニル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール、6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール、及び6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式(Ⅷ)で表されるものとしては、具体的には、1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-6-(2-シアノベンジロキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール、1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール

$$f(x) = \frac{1}{2}x^2 - 2x + 3, \quad x \in \mathbb{R} \quad \text{and} \quad g(x) = \frac{1}{2}x^2 - 2x + 3, \quad x \in \mathbb{R} \quad \text{and} \quad h(x) = \frac{1}{2}x^2 - 2x + 3, \quad x \in \mathbb{R}.$$

シ-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-
 メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-
 -(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(
 2-シアノベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(ピフェニル
 -2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ナ
 フチルメチル)ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ
 -2-エチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベ
 ンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-トリフルオロ
 メチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2-トリ
 フルオロメチルベンズイミダゾール、5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-エトキシ
 カルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカ
 ルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカル
 ボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル
)-6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ピフェ
 ニル-4-イルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダ
 ザール、1-メチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイ
 ミダゾール、2-n-プロピル-1-i-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]
 ベンズイミダゾール、1-n-ブチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモ
 イル]ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバ
 モイル]ベンズイミダゾール、1-(2-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジ
 ルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-
 6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-[2-(ベンゼンスル
 ホニルメチル)ベンジル]-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズ
 イミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモ

ジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-

1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンズイミダゾール

ダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダ
 ザール、6-エトキシカルボニル-1-[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-2-メ
 チルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチ
 ル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-[(2'-フルオロピフ
 エニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(2'-フ
 ルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカ
 ルボニル-1-[(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾ
 ル、6-カルボキシ-1-[(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズ
 イミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-5-カルボキシ-2-エチルベンズイミダ
 ザール、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)
 ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベ
 ンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-[4-(3,4-ジクロロベンジル
 オキシ)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、6-カ
 ルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイ
 ミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-6-(n-ブチルカルバモイル)-2-エチル
 ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(チアゾール-2-イ
 ルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-
 (2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-[sec-(2,4-ジクロロフェ
 ネチル)]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ
 -1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-
 ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(フェニルカルバモイル)ベンズイミダゾール
 、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバ
 モイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(テトラ
 ザール-5-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-

1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル- (1,3,4-トリアゾール-2-イルカルバモイル)
) ベンズイミダゾール、1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6- (3-ピリジルカ
 ルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6- (4-
 ピリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (2,4-ジクロロベンジル) -2,4-
 , -ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1- (2,4-
 ジクロロベンジル) -2,4-, -ジメチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル
 -2-メチル-1- (4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メ
 チル-1- (4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル
 -2-メチル-1- (2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-
 2-メチル-1- (2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボ
 ニル-2-メチル-1- (4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール、1- (4-アミ
 ノベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1- [(4-
 ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、1- [(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メ
 チルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4- (2-フ
 ェニルエチル) ベンジル] ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-
 メチル-1- [4- (2-フェニルエチル) ベンジル] -ベンズイミダゾール、6-
 カルボキシ-2-メチル-1- [4- (2-フェニルエチル) ベンジル] -ベンズイ
 ミダゾール、1- [(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-
 メチルベンズイミダゾール、1- [(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルボキシ
 -2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル- [4- (2-フェニ
 ルエチル) ベンジル] ベンズイミダゾール、1- (ジベンゾフラン-2-イルメ
 チル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ
 -1- (ジベンゾフラン-2-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾール、6-

(2, 4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール、及び6-カルボキシ-2-メチル-3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XI) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸、1-(2-クロロベンジル)-6-[2-(ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール及び6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾールなどが挙げられる。

シカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-ウレイドベンズイミダゾール、6-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール及び6-(1-ブタンシルホルニルアミノ)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XIII) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-n-プロピルベンズイミダゾールなどが挙げられ、式 (VI) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェニルメチルカルバモイル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(ホモピベリジノカルボニル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(ピベロニルカルバモイル)ベンズイミダゾール

1-(2-クロロベンジル)-6-(1-ピロリジノカルボニル)ア

1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベン
 ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ヒリジルメチル)カ
 ルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ヒ
 リジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-エチ
 ル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2
 -クロロベンジル)-7-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2
 -n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ヒリジルメチルカルバモイル)ベンズイ
 ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミ
 ダゾール、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイ
 ミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾー
 ル、1-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾ
 ール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベ
 ンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル
)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニ
 ル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-メチル
 ベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン
 ズイミダゾール、1-(4-イソブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン
 ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズ
 イミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン
 ズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベ
 ンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイ
 ミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾ
 ール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミ
 ダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズ
 イミダゾール、6-カルボキシ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダ

キシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-
 -(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)
)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-メ
 チルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール
 、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジ
 クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾ
 ール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベ
 ンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ビリジルメチル
)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ビリジル
 メチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-2-プロピル-
 6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベン
 ジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メ
 チル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル
]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(ト
 リフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-2
 -メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1
 -(2-メチルベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール
 、1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾー
 ル、1-(4-t-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベ
 ンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズ
 イミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カ
 ルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-5-[(2
 -ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル

トキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、4-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、及び6-(n-ブチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールもその範囲を含む。

以上に述べた本発明のベンズイミダゾール誘導体及びそれらの医薬として許容される塩は、血糖効果活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、及び高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、PCTA後の再狭窄の種々の疾患

2000年10月10日、東京、日本

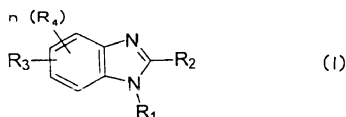
5000000

5000000

5000000

—GMP ホスホジエステラーゼ阻害剤としてのベンズイミダゾール誘導体においても新たに前記活性を示すことを認め、これらベンズイミダゾール誘導体が前記化合物と同様な治療剤又は予防剤として有効であることを見出した。

即ち本発明は、次式 (I)



(式 (I) 中、R₁は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R₂は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R₃はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキ

候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を含む。

式(1)で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体的な例としては、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-2-ブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシカルボニルベンジル)ベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(2-トリフルオロメチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-イソプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-カルボキシベンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルボキシ-1-(4-カルボキシベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)イミダ

ダゾール、6- (ベンジルカルバモイル) -2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) ベン
 ズイミダゾール、2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) -6-モルホリノカルボニルベ
 ンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルバモイル- (2-クロロベンジル) ベンズイミ
 ダゾール、2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) -6- (4-メチルピペラジニル) カル
 ボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) -6- (メチルカル
 バモイル) ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-エ
 チルベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-プロピル
 ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-シクロプロピ
 ルベンズイミダゾール、2-ブチル-5-カルバモイル-1- (2-クロロベンジル) ベン
 ズイミダゾール、2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) -6- (イソプロパルカルボニ
 ル) ベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6-クロロホルミル-2-プロピ
 ルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (メチルカルバモイル) -2-
 プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (エチルカルバモイル
) -2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (イソプロピル
) カルバモイル-2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (ピ
 ペリジノカルボニル) -2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジ
 ル) -6- (モルホリノカルボニル) -2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロ
 ロベンジル) -6- (2-モルホリノエチル) カルバモイル-2-プロピルベンズイミダ
 ザール、1- (2-クロロベンジル) -6- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジニル] カ
 ルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -2-プロピル
 -6- (2-ピリジルメチル) カルバモイルベンズイミダゾール及び1- (2-クロロベン
 ジル) -2-プロピル-6- [4- (4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル
) ブチル] カルバモイルベンズイミダゾールが挙げられる。

この発明のベンズイミダゾール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口

投与、経口投与及び外用投与に適用し得る。これは無機固体状もしくは液体賦

て含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤およびその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件および疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、 $1 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 、筋注や静注の場合 $0.1 \sim 10 \text{ mg} / \text{kg}$ を一日に $1 \sim 4$ 回投与する。

図面の簡単な説明

図1は、化合物(42)から化合物(47)までの化学式を示す図である。

図2は、化合物(48)から化合物(53)までの化学式を示す図である。

図3は、化合物(54)から化合物(59)までの化学式を示す図である。

図4は、化合物(60)から化合物(65)までの化学式を示す図である。

図5は、化合物(66)から化合物(71)までの化学式を示す図である。

図6は、化合物(72)から化合物(77)までの化学式を示す図である。

図7は、化合物(78)から化合物(83)までの化学式を示す図である。

図8は、化合物(84)から化合物(89)までの化学式を示す図である。

図9は、化合物(90)から化合物(95)までの化学式を示す図である。

図10は、化合物(96)から化合物(101)までの化学式を示す図である。

図11は、化合物(102)から化合物(107)までの化学式を示す図である。

図12は、化合物(108)から化合物(113)までの化学式を示す図である。

図13は、化合物(114)から化合物(119)までの化学式を示す図である。

図14は、化合物(120)から化合物(125)までの化学式を示す図である。

図15は、化合物(126)から化合物(131)までの化学式を示す図である。

図16は、化合物(132)から化合物(137)までの化学式を示す図である。

図17は、化合物(138)から化合物(143)までの化学式を示す図である。

図18は、化合物(144)から化合物(149)までの化学式を示す図である。

図19は、化合物(150)から化合物(155)までの化学式を示す図である。

図20は、化合物(156)から化合物(161)までの化学式を示す図である。

図21は、化合物(162)から化合物(167)までの化学式を示す図である。

図22は、化合物(168)から化合物(173)までの化学式を示す図である。

図23は、化合物(174)から化合物(179)までの化学式を示す図である。

図24は、化合物(180)から化合物(185)までの化学式を示す図である。

図25は、化合物(186)から化合物(191)までの化学式を示す図である。

図26は、化合物(192)から化合物(197)までの化学式を示す図である。

図27は、化合物(198)から化合物(203)までの化学式を示す図である。

図28は、化合物(204)から化合物(209)までの化学式を示す図である。

図29は、化合物(210)から化合物(215)までの化学式を示す図である。

図30は、化合物(216)から化合物(221)までの化学式を示す図である。

図31は、化合物(222)から化合物(227)までの化学式を示す図である。

図32は、化合物(228)から化合物(233)までの化学式を示す図である。

図33は、化合物(234)から化合物(239)までの化学式を示す図である。

図34は、化合物(240)から化合物(245)までの化学式を示す図である。

図35は、化合物(246)から化合物(251)までの化学式を示す図である。

図36は、化合物(252)から化合物(257)までの化学式を示す図である。

図37は、化合物(258)から化合物(263)までの化学式を示す図である。

図38は、化合物(264)から化合物(269)までの化学式を示す図である。

図39は、化合物(270)から化合物(275)までの化学式を示す図である。

図40は、化合物(276)から化合物(281)までの化学式を示す図である。

図41は、化合物(282)から化合物(287)までの化学式を示す図である。

図42は、化合物(288)から化合物(293)までの化学式を示す図である。

図43は、化合物(294)から化合物(299)までの化学式を示す図である。

図44は、化合物(300)から化合物(305)までの化学式を示す図である。

図45は、化合物(306)から化合物(311)までの化学式を示す図である。

図46は、化合物(312)から化合物(316)までの化学式を示す図である。

図47は、化合物(317)から化合物(322)までの化学式を示す図である。

図48は、化合物(323)から化合物(328)までの化学式を示す図である。

図49は、化合物(329)から化合物(334)までの化学式を示す図である。

図50は、化合物(335)から化合物(340)までの化学式を示す図である。

図51は、化合物(341)から化合物(346)までの化学式を示す図である。

図52は、化合物(347)から化合物(352)までの化学式を示す図である。

図53は、化合物(353)から化合物(358)までの化学式を示す図である。

図54は、化合物(359)から化合物(364)までの化学式を示す図である。

図55は、化合物(365)から化合物(370)までの化学式を示す図である。

図56は、化合物(371)から化合物(376)までの化学式を示す図である。

図57は、化合物(377)から化合物(382)までの化学式を示す図である。

図58は、化合物(383)から化合物(386)までの化学式を示す図である。

本発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

<製造例1；3-[N-(2-ブロモベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(247mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に水素化ナトリウム(100mg、60%
(40%水溶液)を溶かしたベンゼン)を室温で徐々に添加した。反応混合物を同

様に冷却し、

ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を 10 分に亘って徐々に滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、氷水中に注いだ。析出した油状物質を塩化メチレンで抽出し、有機溶媒層を水洗、乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーに展開し、25%酢酸エチル/n-ヘキサンで溶出して黄色油状の 3-[N-(2-ブロモベンジル)ブチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (540 mg) を得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.87 (3H, t, J=8Hz), 1.48 (3H, t, J=8Hz), 1.68 (2H, sextet, J=8Hz), 2.03 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.46 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.08-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

<製造例 2 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)ベンゾイルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ベンゾイルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (450 mg) と 2-クロロベンジルブロマイド (243 mg) より製造例 1 と同様の方法で黄色結晶の 3-[N-(2-クロロベンジル)ベンゾイルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (480 mg) を得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.35 (3H, t, J=8Hz), 4.35 (2H, q, J=8Hz), 4.76 (1H, bd, J=15Hz), 5.82 (1H, bd, J=15Hz), 7.10-8.00 (12H, m)。

mp : 111-113°C。

<製造例 3 ; 3-[N-(2-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-[N-(2-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル

の製造例 1 と同様の方法で黄色結晶の 3-[N-(2-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (480 mg) を得た。

— [N—(2-フルオロベンジル) ブチリルアミノ]—4-ニトロ安息香酸エチル (394 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.85 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.65 (2H, sextet, J=8Hz), 1.98 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.45 (2H, m), 4.60 (1H, d, J=10Hz), 5.25 (1H, d, J=10Hz), 6.88 (2H, t, J=8Hz), 7.08 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.41 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.69 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

<製造例 4 ; 3-[N—(4-フルオロベンジル) ブチリルアミノ]—4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ブチリルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (300 mg) と 4-フルオロベンジルブロマイド (243 mg) より製造例 1 と同様の方法で黄色油状の 3-[N—(4-フルオロベンジル) ブチリルアミノ]—4-ニトロ安息香酸エチル (400 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.37 (3H, t, J=8Hz), 1.56-1.76 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.32-4.46 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=14Hz), 5.23 (1H, d, J=14Hz), 6.95 (2H, t, J=8Hz), 7.10 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.47 (1H, d, J=1Hz), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

<製造例 5 ; 3-[N—(2-シアノベンジル) ブチリルアミノ]—4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ブチリルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (200 mg) と 2-シアノベンジルブロマイド (154 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液に炭酸カリウム (296 mg) を加え、20℃で3時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルと水に分液し、有機層を水と食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥

リルアミノ] - 4 - ニトロ安息香酸エチル (330 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.49 (3H, t, J=8Hz), 1.67 (2H, sextet, J=8Hz), 2.02 (2H, t, J=8Hz), 4.28-4.52 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=15Hz), 5.28 (1H, d, J=15Hz), 7.40 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.70 (1H, d, J=1Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 8Hz), 8.02 (1H, d, J=10Hz), 8.22 (1H, dd, J=1, 10Hz)。

<製造例 6>

製造例 5 と同様の方法により、下記化合物を製造した。

<製造例 6-1 ; 3 - [N - (3 - フルオロベンジル) ブチリルアミノ] - 4 - ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

黄色油状。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5Hz), 1.68 (2H, m), 2.00 (2H, t, J=7.5Hz), 4.36 (1H, d, J=15Hz), 4.40 (2H, m), 5.31 (1H, d, J=15Hz), 6.85-7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, J=1.5Hz), 7.97 (1H, d, J=10Hz), 8.16 (1H, dd, J=10, 1.5Hz)。

<製造例 6-2 ; 4 - ニトロ-3 - [N - (2 - ビリジルメチル) n - ブチリルアミノ] 安息香酸エチル>

この化合物はただちに次の工程に使用した。

[化合物の物性]

黄色油状。

<製造例 6-3 ; 3 - [N - (2, 6 - ジクロロベンジル) ブチリルアミノ] - 4 - ニトロ安息香酸エチル>

(2H, m), 2.03 (2H, t, J=7.5Hz), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, d, J=13.5Hz), 5.70 (1H, d, J=13.5Hz), 7.10-7.28 (3H, m), 7.49 (1H, d, J=1.5Hz), 8.03 (1H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz)。

mp : 85-89°C。

<製造例 6-4 ; 3-[N-(3-メチルベンジル)プロピオニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル>

この化合物はただちに次の工程に使用した。

[化合物の物性]

黄色油状。

<製造例 6-5 ; 3-[N-(2-フルオロベンジル)シクロプロパンカルボニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

黄色油状。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.60-0.71 (2H, m), 0.99-1.14 (3H, m), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d, J=12Hz), 5.30 (1H, d, J=12Hz), 6.92 (1H, t, J=7.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, t, J=7.5Hz), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz)。

<製造例 6-6 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)シクロブタンカルボニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.37 (3H, t, J=7.5Hz), 1.68-1.87 (4H, m), 2.22-2.58 (2H, m), 2.75-2.94 (1H, m), 4.23-4.46 (2H, m), 4.63 (1H, d, J=15Hz), 5.45 (1H, d, J=15Hz), 7.14-7.24 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=2Hz), 7.97 (1H, d, J=9Hz), 8.13 (1H, dd, J=9, 2Hz)。

チル>

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86-2.19 (2H, m), 2.22-2.54 (4H, m), 3.20-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, q, J=7.5Hz), 7.80 (1H, dd, J=10, 2Hz), 8.26 (1H, d, J=10Hz), 9.45 (1H, d, J=2Hz)。

mp : 94-96°C。

<製造例 7 ; 3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

窒素雰囲気中氷冷下、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸 (7.00 g) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に塩化オキサリル (3.91 ml) を滴下、氷冷下で 1 時間、室温で 2 時間半攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気中氷冷下、アンモニア水 (28%) 中に滴下した。反応液を 1 時間攪拌後、水、酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取 (ca. 8 g)。濾液を分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を得た。析出した固体と残渣を合わせ、熱酢酸エチルで洗浄、濾取する事により、3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミド (4.94 g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.08 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.23 (1H, brs)。

Mass (FAB) : 224。

<製造例 8 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミドの製造>

製造例 7 と同様な方法で化合物から 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミドを製造した。

J=15Hz), 7.22-7.40 (4H, m), 7.73 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J=2Hz), 8.03 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.14 (1H, d, J=9Hz), 8.22 (1H, br s).

<製造例9; 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズニトリルの製造>

窒素雰囲気中氷冷下、四塩化チタン (1.70 ml) のジクロロメタン溶液 (4 ml) に、1, 4-ジオキサン (30 ml) を滴下後、3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミド (2.70 g) の1, 4-ジオキサン溶液 (65 ml) を滴下した。15分攪拌後、トリエチルアミン (3.14 g) を加え、氷冷下2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル及び水を加えた。分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー [200 ml, n-ヘキサン-酢酸エチル (4-1)] にて精製し、3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズニトリル (1.21 g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.92 (3H, s), 4.61 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.18-7.50 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.01 (1H, d, J=9Hz)。

Mass (FAB): 300。

IR (Nujol): 2250cm⁻¹。

<製造例10; 3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]-4-ニトロベンズニトリルの製造>

3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミド (850 mg) の1, 4-ジオキサン (10 ml) 溶液に、35%塩酸 (1 ml) を加え4日間加熱還流をした。反応液を減圧留去後、水、クロロホルムの混合液中にわけ分液した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧

製し、3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]-4-ニトロベンズニトリル (230mg)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 4.65 (2H, d, J=6Hz), 6.93 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.10 (1H, d, J=2Hz), 7.25-7.40 (3H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=9Hz), 8.45 (1H, br s)。

Mass (FAB) : 258。

IR (Nujol) : 2220cm⁻¹。

<製造例 11 ; 4-アミノ-3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]ベンズニトリルの製造>

3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]-4-ニトロベンズニトリル (261mg)、メタノール (15ml)、1,4-ジオキサン (3ml) の混合溶液中に、10%パラジウム炭素 (50mg) を加え、水素雰囲気下、3気圧にて接触還元を行った。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去した。得られた固体をエーテルにて洗浄、濾取する事により、4-アミノ-3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]ベンズニトリル (196mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.39 (2H, d, J=5Hz), 5.57 (1H, t, J=5Hz), 5.69 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=2Hz), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 6.88 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.25-7.41 (3H, m), 7.44-7.54 (1H, m)。

<実施例 1 ; 1-(2-ブロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (42) の合成>

3-[N-(2-ブロモベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (390mg) と還元鉄 (210mg) を酢酸 (1ml) とエタノール (2ml) の溶液に加えて、懸濁液を常圧で攪拌しながら1時間還流した。反応終

ルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機溶媒層を乾燥した後、溶液を減圧留去すると褐色残渣が得られた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると黄色結晶の1-(2-ブロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(42)(160mg)が得られた。

[化合物(42)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 (1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s)。

mp : 134-135°C。

<実施例2 ; 1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(43)の合成>

3-[N-(2-シアノベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(390mg)より実施例1と同様の方法で無色結晶の1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(43)(160mg)を得た。

[化合物(43)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.80 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.62 (2H, s), 6.57-6.63 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 7.94 (1H, d, J=1Hz), 8.03 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp : 132-134°C。

<実施例3 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(44)の合成>

エチル (460 mg) より実施例 1 と同様の方法で黄色結晶の 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール (44) (220 mg) を得た。

〔化合物 (44) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.56 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.18 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.45-7.55 (4H, m), 7.64 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$).

mp: 140-142°C.

<実施例 4: 6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (45) の合成>

3-[N-(2-フルオロベンジル) プチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (390 mg) より実施例 1 と同様の方法で無色結晶の 6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (45) (160 mg) を得た。

〔化合物 (45) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.04 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.02 (1H, s).

mp: 134-135°C.

<実施例 5: 6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (46) の合成>

3-[N-(4-フルオロベンジル) プチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (400 mg) より実施例 1 と同様の方法で無色結晶の 6-エトキシカル

(46) (160mg)を得た。

[化合物(46)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.04 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.88 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.38 (2H, s), 7.00 (4H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)。

mp : 134–135°C。

<実施例6>

実施例1と同様の方法で以下の化合物を合成した。

<実施例6-1; 6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール(47)>

[化合物(47)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.89 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.50 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.24 (1H, m), 7.58 (1H, dt, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.96–8.02 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)。

mp : 84–85°C。

<実施例6-2; 6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(48)>

[化合物(48)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.04 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.39 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 6.70–6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dt, $J=8.5$ 及び 1.5Hz), 7.78 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

mp : 112–115°C。

ルー2-n-プロピルベンズイミダゾール(49)>

[化合物(49)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=7.5Hz), 4.34 (2H, q, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=7.5Hz), 7.39 (2H, d, J=7.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz), 7.91 (2H, d, J=7.5Hz)。

mp: 153-156°C。

<実施例6-4; 1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(50)>

[化合物(50)の物性]

無色固体。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.35 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.95-8.02 (2H, m)。

<実施例6-5; 2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール(51)>

[化合物(51)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 1.95 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.56 (2H, s), 6.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.03 (1H, t, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96 (1H, d, J=7.5Hz), 8.02 (1H, d, J=2Hz)。

mp: 122-126°C。

<実施例6-6; 1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-シクロプロ

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04-1.24 (2H, m), 1.24-1.39 (2H, m), 1.83-2.01 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.22-7.38 (1H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$).

Mass (FAB) : 308 ($M+1$).

IR (Nujol) : 2210cm^{-1} .

<実施例 6-7 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (53)>

[化合物 (53) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90-2.21 (2H, m), 2.21-2.24 (2H, m), 2.46-2.70 (2H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.06 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.23 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$).

mp : $111-113^\circ\text{C}$.

<実施例 6-8 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-ペンチルベンズイミダゾール (54)>

[化合物 (54) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.87 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.22-1.47 (7H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.47 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.08 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.19-7.33 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=9, 2\text{Hz}$).

<実施例 7 ; 5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (55)>

1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベ

リウム水溶液（10.4 g）を加え、4時間加熱還流した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH6に調整した。結晶を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、無色固体の5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール（55）（2.46 g）を得た。

〔化合物（55）の物性〕

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.56 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 8.20 (1H, s)。

<実施例8>

実施例7と同様の方法で以下の化合物を合成した。

<実施例8-1；6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール（56）>

〔化合物（56）の物性〕

無色固体。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.86 (2H, q, J=7.5Hz), 5.53 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5Hz), 7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 8.04 (1H, s)。

<実施例8-2；2-n-プロチル-7-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール（57）>

〔化合物（57）の物性〕

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.84 (3H, t, J=7.5Hz), 1.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 5.89 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13 (1H, d, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.63 (1H, d, J=7.5Hz), 7.83 (1H, d, J=7.5Hz), 8.04 (1H, s)。

<実施例 8-3 ; 6-カルボキシ-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール (58) >

[化合物 (58) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.04-1.19 (4H, m), 2.37 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, t, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=10.5Hz), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s).
mp : 224-229°C.

<実施例 8-4 ; 2-n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール (59) >

[化合物 (59) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz), 5.63 (2H, s), 6.89 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.13 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.20-7.44 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.08 (1H, d, J=2Hz).
mp : 216-219°C.

<実施例 9 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (60) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール (390 mg) を、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を含む塩化メチレン (10 ml) に加えて調製された懸濁液に、室温下、数分を要して塩化オキサリル (0.208 ml) を滴下した。同温度で 2 時間攪拌した後、混合物を減圧濃縮した。残留物にイソプロピルエーテルを加えて粉末化すると 1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (60) (450 mg) を白色粉末として得た。本品は不安定であるので精製することなく次の工程の原料物質として用いた。

ニルメチルカルバモイル) - 2-n-プロピルベンズイミダゾール (61) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (400 mg) を N, N-ジメチルホルムアミドを 1 滴加えた塩化メチレン (3 ml) に溶解した。この溶液に塩化オキサリル (28 mg) を 5°C で加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、4-ジメチルアミノベンジルアミン塩酸塩 (271 mg) とトリエチルアミン (1 ml) を塩化メチレン (10 ml) に加えて調製しておいた混液中に室温下で加えた。得られた反応混合物を同温度で 1 時間攪拌し、水洗・乾燥後減圧濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィーで展開・精製し、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェニルメチルカルバモイル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (61) (215 mg) を得た。

[化合物 (61) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (2H, sextet, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (6H, s), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=5Hz), 6.36 (1H, d, J=7Hz), 6.72 (2H, d, J=10Hz), 7.07 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, d, J=1Hz)。

mp: 155-156°C。

<実施例 11; 1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (62) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミ

ダゾール (400 mg) と同実施例 10

—n—プロピルベンズイミダゾール (62) (205 mg) を得た。

[化合物 (62) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.62 (4H, bs), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 3.85 (4H, bs), 5.42 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp : 195-197°C。

<実施例 12 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール (63) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (200 mg) とチオモルホリン (125 mg) より実施例 10 と同様の方法で 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール (63) (160 mg) を得た。

[化合物 (63) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 2.96 (4H, bt, J=5Hz), 3.88 (4H, bt, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.26 (2H, dt, J=1, 8Hz), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, bd, J=8Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8Hz)。

mp : 160-162°C。

<実施例 13 ; 2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (64) の合成>

6-カルバモイル-2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダ

0と同様の方法で2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[2-ピリジリメチル]カルバモイル]ベンズイミダゾール(64)(230mg)を得た。

[化合物(64)の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (3H, t, J=8Hz), 1.42 (2H, sextet, J=8Hz), 1.82 (2H, quintet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.76 (1H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.62 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.72 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 7.88 (1H, d, J=1Hz), 8.56 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp: 175-176°C。

<実施例14; 2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(65)の合成>

2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-5-カルボキシベンズイミダゾール(100mg)より実施例10と同様の方法で2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(65)(170mg)を得た。

[化合物(65)の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J=8Hz), 1.35 (2H, sextet, J=8Hz), 1.68 (2H, quintet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.25 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, bs), 7.35 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.42 (1H, d, J=10Hz), 7.56 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.96 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J=1Hz)。

＜実施例 15；1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール(66)の合成＞

塩化メチレン(10ml)にモルホリン(298mg、30%メタノール溶液)を加えて調製した溶液に、室温下1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩(140mg)を加えた。反応混合物を同温で1時間攪拌した後、水洗・乾燥し減圧濃縮した。残渣をエーテルで再結晶して1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール(66)(20mg)を得た。

[化合物(66)の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04-1.12 (2H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 3.68 (8H, bs), 5.56 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.13 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=1Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz)、

mp: 193-195°C。

＜実施例 16；1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(67)の合成＞

1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩(150mg)と2-アミノメチルビリジン(85mg)より実施例 15と同様の方法で1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(67)(95mg)を得た。

[化合物(67)の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02-1.13 (2H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.82-1.95 (1H

.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.60 (1H, t, J=5Hz), 7.66 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s)。

mp : 134-135°C。

<実施例 17>

実施例 15 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

<実施例 17-1 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(68)>

[化合物(68)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.16 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.15 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.77 (1H, d, J=9Hz), 8.05 (2H, m)。

mp : 206-209°C。

<実施例 17-2 ; 6-(2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(69)>

[化合物(69)の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.99 (5H, m), 2.25 (1H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 3.50 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.71 (6H, m)。

mp : 96°C。

<実施例 17-3 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-[2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(70)>

[化合物(70)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.90-2.21 (2H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.39 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=7.5Hz)。

.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69-7.76 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.86 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 183-185°C。

<実施例 17-4 ; (1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (71) >
[化合物 (71) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.80 (2H, d, J=5Hz), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.21-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 8.30 (1H, d, J=2Hz), 8.56 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 115-116°C。

<実施例 17-5 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル) カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール (72) >

[化合物 (72) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, J=未知), 6.38 (1H, d, J=未知), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs)。

mp : 99°C。

<実施例 17-6 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-ビベロニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (73) >

[化合物 (73) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, J=未知), 6.38 (1H, d, J=未知), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs)。

=7.5Hz), 6.44 (1H, t, J=5Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=7.5Hz), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.5, 2Hz), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.83 (1H, s)。

mp : 131-134°C。

<実施例 17-7 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (74)>

[化合物 (74) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7.5Hz), 7.35 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64 (2H, d, J=7.5Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.85-7.95 (3H, m)。

mp : 168°C。

<実施例 17-8 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (75)>

[化合物 (75) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.49 (2H, d, J=5Hz), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, d, J=7.5Hz), 7.34 (1H, t, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.48 (2H, d, J=7.5Hz), 9.03 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 170-173°C。

<実施例 17-9 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (76)>

[化合物 (76) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.80 (2H, t,

3 (1H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.58 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=5Hz), 8.56 (1H, s), 9.0 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 193-195°C。

<実施例 17-10 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール (77)>

[化合物 (77) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 3.40 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46-7.57 (3H, m), 8.23 (1H, m)。

mp : 143-146°C。

<実施例 17-11 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-(ホモヒペリジノカルボニル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (78)>

[化合物 (78) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.46-1.94 (10H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.32 (2H, brs), 3.64 (2H, t, J=7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 136-137°C。

<実施例 17-12 ; 1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (79)>

[化合物 (79) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s),

m), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.94 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 129-131°C。

<実施例 17-13 ; 2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(80)>

[化合物(80)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06 (3H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 5.37 (2H, brd), 6.62 (1H, brd), 6.97 (1H, brs), 7.07-7.85 (8H, m), 8.57 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 97-100°C。

<実施例 17-14 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-エチル-6-[2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(81)>

[化合物(81)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.5 及び 7.5 Hz), 7.62-7.75 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 7.89 (1H, d, J=2Hz), 8.55 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 167-168°C。

<実施例 17-15 ; 2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-[2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(82)>

[化合物(82)の物性]

2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.44 (2H, d, J=5Hz), 5.70 (2H, s), 6.13 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 6.85-6.97 (3H, m), 7.12-7.28 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62 (1H, dt, J=7.5 及び 2Hz), 7.88 (1H, d, J=7.5Hz), 8.40 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 112-114°C。

<実施例 17-16 ; 2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(ピペロニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(83)>

[化合物(83)の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.05 (4H, m), 2.27 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5Hz), 5.71 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.73-6.91 (4H, m), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=7.5Hz), 7.73 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 8.04 (1H, s), 8.87 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 170-173°C。

<実施例 17-17 ; 2-[1-(2-クロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール-6-イル]カルボニルアミノメチル]-ピリジン1-オキサイド(84)>

[化合物(84)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7.5Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5Hz), 4.81 (2H, d, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=7.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, t, J=7.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz)。

mp : 204-207°C。

<実施例 17-18 ; 2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ピリジルメチルカルバモイル)ベンズイミダゾール(85)>

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38-1.49 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.78 (2H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.67 (1H, t, J=9Hz), 7.00 (1H, t, J=9Hz), 7.13 (1H, t, J=9Hz), 7.19-7.31 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=9Hz), 7.60 (1H, br ピーク), 7.65-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.97 (1H, d, J=2Hz), 8.58 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 154-155°C。

<実施例 18 ; 6-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル) 2-*n*-プロピルベンズイミダゾール (86) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-*n*-プロピルベンズイミダゾール (200 mg) を *tert*-ブチルアルコール (5 ml) に懸濁し、ジフェニルフォスフォリルアジド (0.19 ml) とジイソプロピルエチルアミン (0.21 ml) を室温に加えた。反応混合物を4時間還流した後、酢酸エチルと水に分液し、有機層を水洗・乾燥後減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより酢酸エチル/ヘキサン (1:10-1:3) を用いて展開・精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して6-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-*n*-プロピルベンズイミダゾール (86) (165 mg) を得た。

[化合物 (86) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.98 (3H, t, J=8Hz), 1.50 (9H, s), 1.86 (2H, sextet, J=8Hz), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=1, 8Hz), 6.95 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, d, J=1Hz), 7.45 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=10Hz)。

mp : 166-168°C。

1H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.98 (3H, t, J=8Hz), 1.50 (9H, s), 1.86 (2H, sextet, J=8Hz), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=1, 8Hz), 6.95 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, d, J=1Hz), 7.45 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=10Hz)。

6-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(200mg)のテトラヒドロフラン溶液(4ml)に四塩化チタンの1モル濃度のジクロロメタン溶液(0.14ml)とトリエチルアミン(0.36ml)を0°Cで加え、20°Cで2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分液し、有機層を水洗・乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/ヘキサン(1:10-1:3)を用いて展開・精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール(87)(140mg)を得た。

[化合物(87)の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.05 (3H, t, J=8Hz), 1.90 (2H, sextet, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.15 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=10Hz), 7.54 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.85 (1H, d, J=10Hz)。

mp: 124-126°C。

<実施例20; 1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール(88)の合成>

1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(150mg)とトリエチルアミン(61mg)を塩化メチレン(3ml)に溶解し、室温でメタンスルホンクロライド(70mg)を加え1時間攪拌後、希塩酸で洗浄し、水洗後乾燥し、減圧留去した。残渣固体をエーテルで濾取し1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール(88)(124mg)を得た。

[化合物(88)の物性]

, t, J=7.5Hz), 2.81 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.22 (4H, m), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 191-193°C。

<実施例 21 ; 6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (89) の合成>

6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (150mg) とトリエチルアミン (61mg) の塩化メチレン (3ml) 溶液に無水酢酸 (62mg) を、室温で加え 1 時間攪拌し水洗後、乾燥した後減圧留去した。残渣をエーテルで結晶化し 6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (89) (143mg) を得た。

[化合物 (89) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.11 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz)。

mp : 180-182°C。

<実施例 22 ; 6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (90) の合成>

塩化メチレン (10ml)、トリフルオロ酢酸 (1ml) の混合溶媒に 6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (700mg) を溶かし、室温下、5 時間攪拌した。反応液に少量の塩化メチレンを加え、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、留去する。残渣をノルマルヘキサンとエーテルの混合溶媒より結晶化して 6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (90) (

[化合物(90)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.30 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=1.5Hz), 6.48 (1H, d, J=7.5Hz), 6.66 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.25 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 121-122°C。

<実施例23 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-ウレイドベンズイミダゾール(91)の合成>

実施例21と同様にして、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-ウレイドベンズイミダゾール(91)を製造した。

[化合物(91)の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.72 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.22 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.33 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 8.50 (1H, s)。

mp : 198°C。

<製造例12 ; 3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(18.4g)とN,N-ジメチルアニリン(200ml)の混合物に、氷浴下塩化アセチル(9ml)を加え、室温下2時間、さらに50°Cで2時間攪拌した。反応液を冷した1N-塩酸にあげ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1N-塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液 : 酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/4)で精製することにより、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(10.6g)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.32(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.1 Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 及び 8.7Hz), 8.25(1H, d, J=8.7Hz), 9.35(1H, d, J=1.8Hz), 10.19(1H, s)。

<製造例 13 ; 4-ニトロ-3-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチルの製造>

製造例 12 の方法に従い、3-アミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.02g) と塩化フェニルアセチル (1.87g) から、4-ニトロ-3-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル (3.30g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 3.85(2H, s), 4.42(2H, q, J=7.2 Hz), 7.34-7.49(5H, m), 7.79(1H, m), 8.19(1H, d, J=8.7Hz), 9.39(1H, d, J=1.6Hz), 10.15(1H, s)。

<製造例 14 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.706g) の N,N-ジメチルホルムアミド (12ml) 溶液に、氷浴下で 60% 水素化ナトリウム (0.406g) を加え、室温で 40 分攪拌した。臭化 2-クロロベンジル (1.806g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合を冷した 1N-塩酸にあげ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 1N-塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/4) で精製することにより、油状の 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (2.08g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.32(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.1 Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 及び 8.7Hz), 8.25(1H, d, J=8.7Hz), 9.35(1H, d, J=1.8Hz), 10.19(1H, s)。

, d, J=1.7Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz)。

<製造例 15 : 4-ニトロ-3- [N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチルの製造>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.49g) と臭化2- (トリフルオロメチル) ベンジル (1.69g) から4-ニトロ-3- [N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.82g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 1.96(3H, s), 4.29-4.42(2H, m), 4.78(1H, d, J=15.4Hz), 5.40(1H, d, J=15.4Hz), 7.38(1H, t, J=7.6Hz), 7.51-7.58(2H, m), 7.61(1H, d, J=1.7Hz), 7.67(1H, d, J=7.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz)。

mp : 153.5-158.0°C。

<製造例 16 : 4-ニトロ-3- [N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチルの製造>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.50g) と臭化4- (トリフルオロメチル) ベンジル (1.71g) から4-ニトロ-3- [N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.52g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 1.91(3H, s), 4.32-4.43(2H, m), 4.42(1H, d, J=14.6Hz), 5.33(1H, d, J=14.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz), 7.61(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, d, J=8.4Hz), 8.12(1H, dd, J=1.8 及び 8.4Hz)。

<製造例 17 : 4-ニトロ-3- [N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチルの製造>

安息香酸

室温下、60%水素化ナトリウム (0.802g) とN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) のスラリーに、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸 (1.50g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下し、30分攪拌した。次に臭化2-シアノベンジル (3.93g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下して、30分攪拌した。反応液に酢酸エチルを注ぎ、析出した結晶を濾別した。得られた結晶は酢酸エチルで洗浄し、さらにクロロホルムに溶かした。固体成分を除いた濾液を濃縮すると3-[N-(2-シアノベンジル) アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸2-シアノベンジルエステルの黄色結晶が1.96g得られた。

【化合物の物性】

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.92(3H, s), 4.92(1H, d, J=4.8Hz), 5.24(2H, d, J=4.9 Hz), 5.44(2H, dd, J=7.9 及び 2.9Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.52(1H, t, J=7.7Hz), 7.56-7.62(2H, m), 7.63-7.71(2H, m), 7.76(1H, d, J=7.8Hz), 7.80(1H, d, J=1.7Hz), 7.99(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, dd, J=8.4 及び 1.8Hz)。

<製造例 18 ; 4-アミノ-3- (N-イプロピルブチルアミノ) 安息香酸エチルの製造>

室温下、60%水素化ナトリウム (0.428g) とN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) のスラリーに、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.00g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下し、30分間攪拌した。次にヨウ化イソプロピル (1.46g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下して、5日間100℃で攪拌した。反応液を希塩酸 (80g) と酢酸エチル (80g) の混合液に注ぎ分液し、得られた有機層は水洗 (50g) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、4-ニトロ-3- (N-イプロピルブチルアミノ) 安息香酸

の粗結晶物 (0.960g) を得た。結晶は、室温下、3- (N-イプロピルブ

酸 (2ml) を加え、さらに還元鉄 (0.519g) を加え、4時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固形物を除去し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチル (30ml) と希塩酸 (30ml) を加えて分液し、有機層は水洗 (30ml) 後、減圧濃縮した。残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、4-アミノ-3- (N-*i*-プロピルブチルアミノ) 安息香酸エチルを0.06g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.82(3H, t, J=7.4Hz), 1.01(3H, d, J=6.9Hz), 1.24(3H, d, J=6.6Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.54-1.62(2H, m), 1.87-2.04(2H, m), 4.34(2H, q, J=7.0Hz), 4.45(2H, s), 4.88-4.96(1H, m), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, d, J=1.9Hz), 7.87(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz)。

<製造例 19 ; 3-ニトロ-4-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチルの製造>

製造例 12 の方法に従い、4-アミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (4.04g) と塩化フェニルアセチル (3.74g) から3-ニトロ-4-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル (6.00g) を得た。

<製造例 20 ; N-ベンゼンスルホン-3-アミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸 (20.0g) のN, N-ジメチルホルムアミド (300ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (28.9g) を加え、室温で1時間攪拌した。さらにベンゼンスルホンアミド (28.00g) とジアザビシクロウンデセン (27.16g) を加え、100℃で4日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルムと10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、激しく攪拌した。水層に10%塩酸を加え中和し、クロロホルムを加え激しく攪拌した。析出した結晶を濾別、乾燥することによりN-ベンゼン、フルナール-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 6.93(1H, dd, J=1.8 及び 9.0Hz), 7.43(1H, d, J=1.8Hz), 7.52(2H, br s), 7.65(2H, t, J=7.5Hz), 7.74(1H, t, J=7.5Hz), 7.98-7.82(3H, m), 12.74(1H, s)。

<製造例 2 1 ; N-ベンゼンスルホニル-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) -4-ニトロベンズアミドカリウム塩の製造>

N-ベンゼンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド (10.0g) のメタノール (150ml) 溶液に20%炭酸水素カリウム水溶液 (56.5g) と4-ブロモメチルビフェニル (11.5g) を加え、70℃で3時間攪拌した。冷却して析出した結晶を濾別、乾燥することによりN-ベンゼンスルホニル-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) -4-ニトロベンズアミドカリウム塩を4.27g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.65(2H, d, J=5.8Hz), 7.19(1H, d, J=8.9Hz), 7.33-7.42(4H, m), 7.57-7.71(4H, m), 7.75-7.81(2H, m), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.61(1H, br t)。

IR(Nujol) : 1598cm⁻¹。

<製造例 2 2 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミドカリウム塩の製造>

N-ベンゼンスルホニル-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) -4-ニトロベンズアミドカリウム塩 (4.27g)、20%炭酸水素カリウム水溶液 (10.7g)、及びメタノール (200ml) の混合物に5%パラジウム/炭素 (0.64g) を加え、水素雰囲気下35℃で14時間攪拌した。アセトンと水の混合溶液 (アセトン/水=5/2, 400ml) を加えて析出した結晶を溶解し、固体を濾別した。濾液を濃縮して析出した結晶を濾別、乾燥することによりN-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (

ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミドカリウム塩 (2.17g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.31(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.85(2H, s), 4.91(1H, br t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.07(1H, s), 7.13(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29-7.36(4H, m), 7.43-7.47(4H, m), 7.60(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.65(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.73-7.76(2H, m)。

IR(Nujol) : 1574cm^{-1} 。

<製造例 2 3 ; N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドの製造>

4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸 (1.00g) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.20g) の塩化メチレン (15ml) 溶液に塩化オキサリル (1.25g) を氷冷下で滴下した。さらに室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え、結晶化させた。この結晶を、2-アミノメチルピリジン (0.483g) とトリエチルアミン (0.35g) の塩化メチレン (15ml) 溶液に加えた。室温で1時間攪拌した後、有機層を水洗 (100ml x 2回)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) で洗浄した。有機層を濃縮して N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドを 0.99g 得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.33(3H, s), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=5.0$ 及び 7.2Hz), 7.34(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.71(1H, dt, $J=1.8$ 及び 7.8Hz), 7.84(1H, s), 8.14(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.8Hz), 8.58(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.77(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.90(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.47(1H, s)。

<製造例 2 4 ; N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミドの製造>

N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミド (10.0g) のメタノール (150ml) 溶液に 5%パラジウム/炭素 (2.53g) を加え、水素雰囲気下 60°C で 15 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得た残渣を

）で精製することにより、N-（2-ピリジルメチル）-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミドを8.02g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.06(3H, s), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5.09(2H, s), 7.10(1H, dd, J=1.9 及び 8.2Hz), 7.22-7.30(3H, m), 7.38(1H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, dt, J=1.7 及び 7.6Hz), 8.50(1H, d, J=4.6Hz), 8.84(1H, t, J=5.8Hz), 9.19(1H, s)。

<製造例 25 ; N-（2-ピリジルメチル）-4-アセチルアミノ-3-（4-ベンジルオキシベンジルアミノ）ベンズアミドの製造>

N-（2-ピリジルメチル）-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド（0.80g）のN,N-ジメチルホルムアミド（10ml）溶液に塩化4-ベンジルオキシベンジル（1.31g）と炭酸水素ナトリウム（1.18g）を加え、90°Cで2時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を水洗、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-（2-ピリジルメチル）-4-アセチルアミノ-3-（4-ベンジルオキシベンジルアミノ）ベンズアミドを0.434g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.07(3H, s), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 4.51(2H, d, J=5.9Hz), 5.07(2H, s), 5.68(1H, t, J=5.6Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.14(2H, m), 7.25(2H, dd, J=3.4 及び 7.4Hz), 7.32(4H, t, 7.5Hz), 7.38(2H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, d, J=7.2Hz), 7.72(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 8.49(1H, dd, J=1.9 及び 5.3Hz), 8.89(1H, t, J=5.9Hz), 9.28(1H, s)。

<製造例 26 ; N-（2-ピリジルメチル）-4-アセチルアミノ-3-（3, 4-メチレンジオキシベンジルアミノ）ベンズアミドの製造>

シベンジル (0.962g) と炭酸水素ナトリウム (0.710g) を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を水洗、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)ベンズアミドを0.49g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.08(3H, s), 4.29(2H, s), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5.27(1H, s), 5.97(2H, s), 6.84-6.88(2H, m), 6.96(1H, s), 7.10(1H, d, J=1.3Hz), 7.13(1H, dd, J=1.6 及び 8.2Hz), 7.25-7.32(3H, m), 7.76(1H, dt, J=1.2 及び 7.6Hz), 8.51(1H, d, J=4.8Hz), 8.90(1H, t, J=5.8Hz), 9.28(1H, s)。

<製造例 27; N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジルアミノ]ベンズアミドの製造>

N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.800g) のメタノール (10ml) 溶液に4-(4-ブロモメチルフェニル)-1,2,3-チアジアゾール (1.08g) と炭酸水素ナトリウム (0.710g) を加え、70°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジルアミノ]ベンズアミドを0.830g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 2.11(3H, s), 4.43-5.56(2H, m), 5.92(1H, t, J=5.9Hz), 7.51(1H, d, J=1.4Hz), 7.15(1H, dd, J=1.6 及び 8.1Hz), 7.22(2H, dd, J=1.9 及び 8.1Hz), 7.33(1H, d, J=8.1Hz), 7.57(2H, d, J=8.1Hz), 7.69(1H, dt, J=1.9 及び 7.7Hz), 8.00(2H, d, J=8.2Hz), 8.47(1H, dd, J=1.9 及び 5.2Hz)。

<製造例 28 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ニトロベン
ズアミドの製造>

4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸 (10.00g) のN, N'-ジメチルホルムア
ミド (300ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (14.45g) を加え、室温
で1時間攪拌した。次に、ベンゼンスルホンアミド (14.03g) とジアザピシクロ
ウンデセン (13.58g) を加え、100°Cで72時間攪拌した。クロロホルムと水を加
え、分液した後、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=4/1) で精製することにより、N
-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドを12.67g得
た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.08(3H, s), 7.39-7.47(3H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz
, 7.84(2H, dd, J=1.4 及び 7.7Hz), 8.11(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 8.38(
1H, d, J=1.9Hz), 10.34(1H, s)。

<製造例 29 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズ
アミドの製造>

N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミド (12.67
g) をメタノール (200ml) と水 (30ml) に溶かし、炭酸水素カリウム (7.59g)
を加えた。水素雰囲気下、40°Cで24時間、5%パラジウム/炭素 (2.53g) 触媒で
水素化した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=4/1) で精製することによ
り、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミドを6
.72g得た。

[化合物の物性]

, d, J=7.5Hz), 9.19(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹。

<製造例 3 0 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (2-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミドの製造>

製造例 3 2 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.60g) と臭化2-ニトロベンジル (0.52g) からN-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (2-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.79g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.08(3H, s), 4.72(2H, d, J=5.0Hz), 5.92(1H, s), 6.86(1H, s), 7.13(1H, d, J=8.1Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.49-7.58(3H, m), 7.60(2H, d, J=7.6Hz), 7.66(1H, t, J=7.4Hz), 7.86(2H, d, J=7.7Hz), 8.11(1H, d, J=8.3Hz), 9.37(1H, s)。

<製造例 3 1 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ベンジルアミノベンズアミドの製造>

製造例 3 2 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.60g) と臭化ベンジル (0.47g) からN-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ベンジルアミノベンズアミド (0.38g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.07 (3H, s), 4.35(2H, d, J=5.5Hz), 5.73(1H, s), 7.06(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.32(2H, t, J=7.3Hz), 7.37(2H, d, J=7.6Hz), 7.53(2H, t, J=7.4Hz), 7.59(1H, t, J=7.0Hz), 7.88(2H, d, J=7.7Hz), 9.29(1H, s), 12.34(1H, s)。

<製造例 3 2 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (2, 4-ジフルオロベンジルアミノ) ベンズアミドの製造>

）と臭化2, 4-ジフルオロベンジル (0.656g) と炭酸水素カリウム (0.423g) のメタノール (7ml) 溶液を60°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (2, 4-ジフルオロベンジルアミノ) ベンズアミドを0.370g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.05(3H, s), 4.34(2H, d, J=5.5Hz), 5.60(1H, s), 7.02(1H, t, J=8.0Hz), 7.06(1H, s), 7.16-7.27(3H, m), 7.38-7.51(4H, m), 7.82(2H, d, J=7.2Hz), 9.27(1H, s), 12.35(1H, s)。

＜製造例 3 3 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (4-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミドの製造＞

製造例 3 2 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.50g) と臭化4-ニトロベンジル (0.436g) から、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (4-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.52g) を得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.09(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.0Hz), 6.10(1H, s), 6.89(1H, d, J=1.8Hz), 7.14(1H, dd, J=1.8 及び 8.2Hz), 7.39(1H, d, J=8.2Hz), 7.58-7.65(4H, m), 7.68(1H, t, J=7.6Hz), 7.92(2H, dd, J=1.4 及び 7.4Hz), 8.20(2H, d, J=8.7Hz), 9.36(1H, s), 12.28(1H, s)。

＜製造例 3 4 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- [4- (1, 2, 3-チアアジアゾール-4-イル) ベンジルアミノ] ベンズアミドの製造＞

製造例 3 2 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.50g) と4- (4-ブロモメチルフェニル) -1, 2, 3-チアアジアゾール (0.45g) から、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-

.38g)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.10(3H, s), 4.46(2H, d, J=5.3Hz), 5.96(1H, s), 7.03(1H, s), 7.14(1H, dd, J=1.7 及び 8.2Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.52-7.61(4H, m), 7.65(1H, t, J=7.1Hz), 7.93(2H, d, J=7.6Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 9.35(1H, s), 9.58(1H, s), 12.31(1H, s)。

<製造例35 ; 3-アミノ-2-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸 (20.2g)、97%硫酸 (11.4g)、及びエタノール (300ml) の混合物を23時間加熱還流下で攪拌した。減圧下エタノールを100ml留去し、室温まで冷却した後、反応液を炭酸水素ナトリウム (19.5g) を含む氷水 (200ml) にあけた。析出した結晶を濾別、水洗した。さらに、結晶を酢酸エチルとヘキサンの1対2の混合液 (30ml) に分散し、結晶を濾別、ヘキサン洗浄、続いて乾燥した。3-アミノ-2-ニトロ安息香酸エチルを18.0g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 6.41(2H, br s), 6.83(1H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, dd, J=1.8 及び 8.7Hz), 8.85(1H, d, J=1.8Hz)。

<製造例36 ; 3-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アミノ-2-ニトロ安息香酸エチル (2.98g) とN、N-ジメチルアニリン (20ml) の溶液に塩化アセチル (13ml) を水浴中で滴下した。室温で48時間攪拌した。10%塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチル抽出 (2回)、有機層を水洗 (3回) した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣にヘキサンを加え結晶化させた。結晶を濾別、ヘキサン洗浄し、乾燥することにより3-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸エチルを3.30g得た。

[化合物の物性]

J=1.9 及び 8.9Hz), 8.89(1H, d, J=1.9Hz), 8.91(1H, d, J=8.9Hz), 10.54(1H, br s)。

<製造例 37; 4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチルの製造>

水素雰囲気下、3-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸エチル (149.4g)、5% パラジウム/炭素 (14.9g)、及びエタノール (1500ml) の混合物を15時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣を少量のエタノールに溶かし、ジイソプロピルエーテルを加えた。析出した結晶を濾別、乾燥することにより4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチルを114.4g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.27(3H, t), 2.05(3H, s), 4.23(2H, q), 5.19(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 9.19(1H, s)

<実施例 24; 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (92) の合成>

3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (2.07g) にエタノール (20ml) と酢酸 (11ml) 及び還元鉄 (3.07g) を加え、4時間還流した。固体を濾別し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮後、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (92) (1.46g) を得た。

[化合物 (92) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, d, J=7.1Hz)

ミダゾール (93) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) とヨウ化メチル (0.843g) から 3- (N-メチルブチルアミノ) -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (1.00g) を得た。続いて実施例 24 の方法で 6-エトキシカルボニル-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (93) (0.56g) を得た。

[化合物 (93) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.08(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.43(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.89-1.97(2H, m), 2.89(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.79(3H, s), 4.38-4.44(2H, m), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 8.05(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)。

<実施例 26 ; 1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (94) の合成>

室温下、60%水素化ナトリウム (0.428g) と N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) のスラリーに、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.86g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下し、30分間室温で攪拌した。次にヨウ化n-ブチル (1.97g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下して、50°Cで13時間加熱した。反応液を希塩酸 (70g) と酢酸エチル (70g) の混合液に注ぎ抽出した。得られた有機層を水洗 (2回)、乾燥後、減圧濃縮して 3- (N-n-ブチルブチルアミノ) -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.59g) を得た。続いて、実施例 24 の方法で 1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (94) (0.81g) を得た。

[化合物 (94) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.98(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.08(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.43(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.75-1.83(2H, m), 1.91-1.98(2H, m), 2.88(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.42(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) 7.96(

＜実施例 27；1-（3-クロロベンジル）-6-エトキシカルボニル-2-n-
プロピルベンズイミダゾール（95）の合成＞

製造例 14 の方法に従い、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.86g) と臭化3-クロロベンジル (1.64g) から3-[N-(3-クロロベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (95) (0.57g) に変換した。

〔化合物（95）の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.85-1.92(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.04(1H, s), 7.21-7.29(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz)。

＜実施例 28；1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズ
イミダゾール（96）の合成＞

製造例 14 の方法に従い、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.86g) と臭化ベンジル (1.36g) から 3- [N-ベンジルブチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で 1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (96) (0.97g) に変換した。

〔化合物（96）の物性〕

$$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.01(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.4\text{Hz}), 1.39(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.1\text{Hz}), 1.83-1.9$$

$$1(2\text{H}, \text{m}), 2.81(2\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.5\text{Hz}), 4.37(2\text{H}, \text{q}, \text{J}=7.1\text{Hz}), 5.40(2\text{H}, \text{s}), 7.03($$

$$1\text{H}, \text{d}, \text{J}=6.4\text{Hz}), 7.28-7.33(3\text{H}, \text{m}), 7.76(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.4\text{Hz}), 7.98(1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=$$

$$8.4 \text{ 及 } 1.2\text{Hz}), 8.00(1\text{H}, \text{s}).$$

于该例中, $\mathcal{C} = \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10\}$, $\mathcal{C} \setminus \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10\} = \emptyset$.

製造例 14 の方法に従い、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.86g) と臭化4-クロロベンジル (1.64g) から3- [N- (4-クロロベンジル) ブチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で1- (4-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (97) (1.06g) に変換した。

[化合物 (97) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.8Hz), 4.38(2H, q, J=7.5Hz), 5.36(2H, s), 6.96(2H, d, J=8.2Hz), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.3 及び 1.2Hz)。

<実施例 30 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (98) の合成>

実施例 24 の方法に従い、4-ニトロ-3- [N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.82g) から6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (98) (1.32g) を得た。

[化合物 (98) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.53(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.58(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.41(1H, t, J=7.5Hz), 7.75-7.97(2H, m), 7.94(1H, d, J=1.0Hz), 8.02(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz)。

<実施例 31 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (99) の合成>

実施例 24 の方法に従い、4-ニトロ-3- [N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.52g) から6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (99) (1.32g) を得た。

(99) (1.22g)を得た。

[化合物(99)の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.44(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.59(2H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 8.00(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz)。

<実施例32; 1-(3, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(100)の合成>

製造例14の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(1.50g)と臭化3, 4-ジクロロベンジル(1.74g)から3-[N-(3, 4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例24の方法で1-(3, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(100)(0.76g)に変換した。

[化合物(100)の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 5.33(2H, s), 6.84(1H, dd, J=8.4 及び 2.3Hz), 7.16(2H, d, J=2.0Hz), 7.39(1H, d, J=8.3Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 8.00(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz)。

<実施例33; 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(101)の合成>

製造例14の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(1.51g)と4-クロロメチルピフェニル(1.46g)から、3-[N-(ピフェニル-4-イルメチル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物(1.44g)を得た。続いて実施例24の方法で1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(101)(1.13g)を得た。

Hz), 5.42(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, m), 7.54(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.06(1H, d, J=1.5Hz)。

<実施例 3 4 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (102) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.50g) と臭化 2-メチルベンジル (1.65g) から 3- [N- (2-メチルベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 2 4 の方法で 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (102) (0.81g) に変換した。

[化合物 (102) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.43(3H, s), 2.54(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 5.33(2H, s), 6.35(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, t, J=8.2Hz), 7.18-7.25(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, d, J=1.2Hz), 7.98(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz)。

<実施例 3 5 ; 6-エトキシカルボニル-1- (2-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (103) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.16g) と塩化 2-メトキシベンジル (1.44g) から 3- [N- (2-メトキシベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例 2 4 の方法で 6-エトキシカルボニル-1- (2-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (103) (1.18g) を得た。

[化合物 (103) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 2.60(3H, s), 3.90(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 5.26(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.4Hz), 6.82(1H, t, J=7.5Hz)

$J=1.5$ 及び 8.4Hz), $8.03(1\text{H}, d, J=1.3\text{Hz})$ 。

<実施例 36 ; 6-エトキシカルボニル-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (104) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.60g) と塩化4-メトキシベンジル (1.49g) から、3- [N- (4-メトキシベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例 24 の方法で6-エトキシカルボニル-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (104) (1.27g) を得た。

[化合物 (104) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: $1.40(3\text{H}, t, J=7.1\text{Hz})$, $2.59(3\text{H}, s)$, $3.77(3\text{H}, s)$, $4.38(2\text{H}, q, J=7.1\text{Hz})$, $5.31(2\text{H}, s)$, $6.84(2\text{H}, m)$, $7.00(2\text{H}, m)$, $7.71(1\text{H}, d, J=8.4\text{Hz})$, $7.97(1\text{H}, dd, J=1.4$ 及び $8.4\text{Hz})$, $8.03(1\text{H}, d, J=1.3\text{Hz})$ 。

<実施例 37 ; 1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (105) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と臭化2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル (1.93g) から3- [N- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (105) (0.89g) に変換した。

[化合物 (105) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: $1.37(3\text{H}, t, J=7.1\text{Hz})$, $2.57(3\text{H}, s)$, $4.36(2\text{H}, q, J=7.1\text{Hz})$, $4.50(2\text{H}, s)$, $5.60(2\text{H}, s)$, $6.38(1\text{H}, d, J=6.7\text{Hz})$, $6.88(1\text{H}, dd, J=1.5$ 及び $7.3\text{Hz})$, $7.10-7.18(2\text{H}, m)$, $7.57(2\text{H}, t, J=7.6\text{Hz})$, $7.69-7.78(2\text{H}, m)$, $7.99(1\text{H}, dd, J=1.5$

<実施例 38 ; 1-(2-シアノベンジル) -6-(2-シアノベンジルオキシカルボニル) -2-メチルベンズイミダゾール (106) の合成>

実施例 24 の方法に従い、3-[N-(2-シアノベンジル)アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸 2-シアノベンジルエステル (3.33g) から 1-(2-シアノベンジル) -6-(2-シアノベンジルオキシカルボニル) -2-メチルベンズイミダゾール (106) (1.75g) を得た。

[化合物 (106) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 5.60(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.3Hz), 7.41-7.48(3H, m), 7.61(2H, m), 7.72(1H, d, J=7.6Hz), 7.76(1H, d, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.02(1H, s), 8.05(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz)。

<実施例 39 ; 1-(ピフェニル-2-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (107) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と 2-ブロモメチルピフェニル (1.47g) から、3-[N-(ピフェニル-2-イルメチル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で 1-(ピフェニル-2-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (107) (1.31g) に変換した。

[化合物 (107) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.41(3H, t, J=7.3Hz), 2.39(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.3Hz), 5.27(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.21(1H, dt, J=9.0 及び 2.1Hz), 7.32-7.39(4H, m), 7.43(1H, dd, J=7.3 及び 1.9Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.3Hz), 7.95(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz)。

<実施例 40 ; 1-(ピフェニル-6-エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダ

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と臭化ベンジル (1.02g) から 3- (N-ベンジルアセチルアミノ) -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で 1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (108) (0.71g) に変換した。

[化合物 (108) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.38(2H, s), 7.05(2H, dd, J=8.3 及び 1.8Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.02(1H, d, J=1.2Hz)

＜実施例 41 ; 1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (109) の合成＞

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と臭化 4-*t*-ブチルベンジル (1.35g) から 3- [N- (4-*t*-ブチルベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で 1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (109) の粗精製物 (1.60g) を得た。

＜実施例 42 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール (110) の合成＞

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と臭化 2-ナフチルメチル (1.32g) から 3- [N- (2-ナフチルメチル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾールの粗精製物 (110) (1.28g) を得た。

付属図 1 : 1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (109) の合成

製造例 14 の方法に従い、4-ニトロ-3-プロピオニルアミノ安息香酸エチル (2.00g) と 4-クロロメチルビフェニル (2.28g) から 3-[N-(ビフェニル-4-イルメチル) プロピオニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法により、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (111) (2.07g) に変換した。

[化合物 (111) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.3Hz), 7.33-7.36(1H, m), 7.43(2H, t, J=7.4Hz), 7.51-7.56(4H, m), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 44 ; 1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (112) の合成>

製造例 14 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (3.15g) と臭化2-クロロベンジル (3.85g) から 4-[N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で 1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (112) (2.54g) に変換した。

[化合物 (112) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 5.43(1H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.5Hz), 7.19(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, m), 7.46(1H, d, J=8.1Hz), 7.95(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.47(1H, s)。

<実施例 45 ; 1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (113) の合成>

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.64(3H, s), 4.34(2H, q, J=7.1Hz), 5.61(2H, s), 7.30(1H, dd, J=7.6 及 7.8.5Hz), 7.40(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.1Hz), 7.91(1H, dd, J=8.4 及 7.1.5Hz)。

4-アミノ-3-(N-*i*-プロピルブチルアミノ)安息香酸エチル (0.06g)

〔化合物（１１４）の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.69(6H, d, J=6.9Hz), 1.85-1.92(2H, m), 2.91(2H, t, J=7.7Hz), 4.41(2H, q, J=7.3Hz), 4.67-4.76(1H, m), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.94(1H, dd, J=8.7 及 1.5Hz), 8.25(1H, d, J=1.2Hz)。

4-ニトロ-3-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル(0.924g)のN、N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、氷浴下で60%水酸化ナトリウム(0.166g)を

11. 10. 1954 (10. 10. 1954) 在加拿大 安省 哈利法克斯

4488

1N-塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10～1／4）で精製することにより、4-ニトロ-3-[N-(メチル)フェニルアセチルアミノ]安息香酸エチル(0.510g)を得た。このもの(0.148g)にエタノール(2ml)、酢酸(1ml)、及び還元鉄(0.240g)を加え、2時間還流した。固体を濾別し、濾液を濃縮後、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝2／1）で精製して、2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール(115)を0.090g得た。

[化合物(115)の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 3.63(3H, s), 4.32(2H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 7.21-7.26(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5及び8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例48; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(116)の合成>

室温下、60%水素化ナトリウム(0.357g)とN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)のスラリーに、3-アセチルアミド-4-ニトロ安息香酸エチル(1.50g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)溶液を滴下し、30分間攪拌した。次に塩化2, 4-ジクロロベンジル(1.74g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)溶液を滴下して、30分間攪拌した。反応液を希塩酸(50g)と酢酸エチル(60g)の混合液に注ぎ分液し、得られた有機層を水(50g)で2回洗浄した。有機層を減圧濃縮して、3-[N-(2, 4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を3.5g得た。このものは精製することなく、エタノール(23ml)、酢酸(12ml)に溶解し、さらに還元鉄(3.32g)を加え、6時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固体を除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(60ml)と希塩酸(60ml)を加えて分液した。有機層は飽和炭酸水素ナ

。得られた残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=4／1〜1／1）で精製し、1-（2，4-ジクロロベンジル）-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール（116）を0.94g得た。

〔化合物（116）の物性〕

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.56(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.41(2H, s), 6.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.92(1H, s), 8.00(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz)。

<実施例49；6-カルボキシ-1-（4-クロロベンジル）-2-n-プロピルベンズイミダゾール（117）の合成>

1-（4-クロロベンジル）-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール（1.06g）に10%水酸化ナトリウム水溶液（3.57g）とエタノール（5 ml）と水（3.57g）を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液をpH6にした。減圧濃縮して得られた残渣にエタノールを加え、無機塩を濾別した。濾液を減圧濃縮して、0.80gの残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=4／1）で精製し、6-カルボキシ-1-（4-クロロベンジル）-2-n-プロピルベンズイミダゾール（117）を0.63g得た。

〔化合物（117）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.76-1.88(2H, m), 3.10-3.23(2H, m), 5.83(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.5Hz), 8.28(1H, s)。

<実施例50；6-カルボキシ-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール（118）の合成>

精製物（117）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=4／1〜1／1）で精製し、6-カルボキシ-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール（118）を0.63g得た。

プロピルベンズイミダゾール (118) (0.46g) を得た。

[化合物 (118) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.00(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.79-1.93(2H, m), 3.06(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 7.76(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.31(1H, s)。

<実施例 51 ; 6-カルボキシ-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール (119) の合成>

実施例 49 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール (0.045g) から 6-カルボキシ-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール (119) (0.045g) を得た。

[化合物 (119) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.98(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.61(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.74-1.82(2H, m), 2.89(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.21-3.24(2H, m), 4.78-4.83(1H, m), 7.51(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 8.26(1H, s)。

<実施例 52 ; 1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (120) の合成>

実施例 49 の方法に従い、1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (0.81g) から 1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (120) (0.60g) を得た。

[化合物 (120) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.02(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.17(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33-1.41(2H, m), 1.70-1.77(2H, m), 1.85-1.93(2H, m), 3.07(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.42(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=8.5$ 及び 1.0Hz), 8.35(1H, s), 13.13(1H, s)。

<実施例 53 ; 6-カルボキシ-1-i-(4-クロロベンジル)-2-n-ブチルベンゾ

1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (10.0g) にエタノール (80ml) 及び10%水酸化ナトリウム水溶液 (37g) を加え4時間還流した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH6に調整した。沈殿物を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (121) (8.30g) を得た。

<実施例54 ; 6-カルボキシ-1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (122) の合成>

実施例53の方法に従い、1- (2, 6-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.90g) から6-カルボキシ-1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (122) (0.72g) を得た。

[化合物 (122) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.60(3H, s), 5.71(2H, s), 7.46(1H, t, J=7.9Hz), 7.57(3H, t, J=8.2Hz), 7.73(2H, m), 12.57(1H, s)。

<実施例55 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (123) の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1.17g) から6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (123) (0.98g) を得た。

[化合物 (123) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.70(2H, s), 6.46-6.51(1H, m), 7.51(2H, m), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 7.82-7.87(1H, m), 7.91(1H, s)。

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1.22g) から 6-カルボキシ-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1 2 4) (1.07g) を得た。

[化合物 (1 2 4) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.85(3H, s), 5.92(2H, s), 7.50(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.74(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.31(1H, s), 13.3(1H, br s)。

<実施例 5 7 ; 6-カルボキシ-1- (3, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1 2 5) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (3, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.76g) から 6-カルボキシ-1- (3, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1 2 5) (0.55g) を得た。

[化合物 (1 2 5) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.56(3H, s), 5.61(2H, s), 6.98(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.9Hz), 7.46(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.4Hz), 8.07(1H, s), 12.76(1H, s)。

<実施例 5 8 ; 1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (1 2 6) の合成>

1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (0.97g) に 10%水酸化ナトリウム水溶液 (3.61g) とエタノール (5ml) と水 (3ml) を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液を pH6 に調整した。減圧濃縮し得られた残渣にエタノールを加え、無機塩を濾別した。濾液を減圧濃縮して、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (1 2 6) (0.8

[化合物(126)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 0.94(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.73-1.81(2H, m), 2.85(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 7.07(2H, dd, $J=1.1$ 及び 8.3Hz), 7.27(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.33(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.4Hz), 8.04(1H, s)。

<実施例59; 6-カルボキシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(127)の合成>

実施例58の方法に従い、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(0.57g)から6-カルボキシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(127)(0.35g)を得た。

[化合物(127)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 0.94(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.70-1.79(2H, m), 2.83(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.94(1H, s), 7.15(1H, s), 7.34(2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.02(1H, s)。

<実施例60; 6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(128)の合成>

実施例58の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(0.61g)から、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(128)(0.35g)を得た。

[化合物(128)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2.51(3H, s), 5.96(2H, s), 6.33(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.55-7.62(2H, m), 7.66(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.06(1H, s), 8.24(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 12.66(1H, s)。

実施例61; 6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(129)の合成

1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.456g) にエタノール (15ml) 及び5%水酸化ナトリウム水溶液 (10.6g) を加え一時間還流した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH6に調整した。沈殿物を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (121) (0.645g) を得た。

<実施例62; 6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (129) の合成>

1- (2, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.94g) に10%水酸化ナトリウム水溶液 (3.10g) とエタノール (10ml) を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液をpH6に調整した。析出した結晶を濾別し乾燥することにより、6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (129) を0.68g得た。

[化合物 (129) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.52(3H, s), 5.61(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=8.4 及び 2.1Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=2.1Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.98(1H, s), 12.72(1H, s)。

<実施例63; 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (130) の合成>

実施例53の方法に従い、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.10g) から1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (130) (0.83g) を得た。

[化合物 (130) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, m), 7.43(2H, m), 7.62(5H, m), 7.79(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.0

<実施例 6 4 ; 1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (1 3 1) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.34g) から 1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (1 3 1) (0.55g) を得た。

。 [化合物 (1 3 1) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.22(9H, s), 2.57(3H, s), 5.52(2H, s), 7.03(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.06(1H, s), 12.71(1H, s)。

<実施例 6 5 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (1 3 2) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (0.81g) から 6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (1 3 2) (0.49g) を得た。

[化合物 (1 3 2) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.41(3H, s), 2.48(3H, s), 5.55(2H, s), 6.14(1H, d, J=7.6Hz), 7.02(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(1H, t, J=7.3Hz), 7.26(1H, d, J=7.4 Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.97(1H, d, J=1.1Hz), 12.71(1H, s)。

<実施例 6 6 ; 6-カルボキシ-1- (2-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1 3 3) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- (2-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.63g) から 6-カルボキシ-1- (2-メ

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.55(3H, s), 3.81(3H, s), 5.42(2H, s), 6.77(1H, m), 6.85(1H, m), 7.05(1H, m), 7.28(1H, m), 7.58(1H, m), 7.76(1H, m), 7.99(1H, s), 12.65(1H, br s)。

<実施例 67 ; 6-カルボキシ-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (134) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.27g) から 6-カルボキシ-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (134) (0.99g) を得た。

[化合物 (134) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.86(3H, s), 3.71(3H, s), 5.69(2H, s), 6.92(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.33(1H, s), 13.25(1H, br t)。

<実施例 68 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (135) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.89g) から 6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (135) (0.74g) を得た。

[化合物 (135) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.44(3H, s), 4.99(2H, s), 5.71(2H, s), 6.08(1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 7.12-7.20(3H, m), 7.64-7.70(3H, m), 7.77-7.83(2H, m), 7.89(2H, s), 7.90(1H, s), 12.71(1H, s)。

<実施例 69 ; 6-カルボキシ-1- (2-シアノベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (136) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (2-シアノベンジル) -6- (2-シアノベンジ

シ-1- (2-シアノベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (136) (1.14g) を得た。

[化合物 (136) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.54(3H, s), 5.80(2H, s), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 7.51(1H, t, J=7.4Hz), 7.61(1H, dt, J=7.8 及び 1.2Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.94(1H, d, J=6.7Hz), 8.00(1H, d, J=1.1Hz), 12.70(1H, s)。

<実施例 70 ; 6-カルボキシ-1- (ビフェニル-2-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾール (137) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (ビフェニル-2-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.31g) から 6-カルボキシ-1- (ビフェニル-2-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾール (137) (1.07g) を得た。

[化合物 (137) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.32(3H, s), 5.45(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.7Hz), 7.26(1H, dt, J=7.7 及び 1.4Hz), 7.31(1H, dd, J=7.5 及び 1.3Hz), 7.36(1H, dt, J=7.5 及び 0.7Hz), 7.40-7.46(1H, m), 7.46-7.52(4H, m), 7.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, dd, J=7.9 及び 1.5Hz), 7.86(1H, d, J=1.2Hz), 12.72(1H, s)。

<実施例 71 ; 1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (138) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.71g) から 1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (138) (0.59g) を得た。

27(1H, t, J=7.2Hz), 7.32-7.35(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.79(1H, dd, J=8.4 及び 1.3Hz), 8.06(1H, s), 12.75(1H, s)。

<実施例 7 2 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール (1 3 9) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール (1.28g) から6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール (1 3 9) (0.80g) を得た。

[化合物 (1 3 9) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.61(3H, s), 5.74(2H, s), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.59(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 7.78-7.92(4H, m), 8.09(1H, s), 12.68(1H, s)。

<実施例 7 3 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (1 4 0) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (2.07g) から1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (1 4 0) (1.70g) を得た。

[化合物 (1 4 0) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.5Hz), 5.63(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.78(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.10(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s)。

<実施例 7 4 ; 5-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1 4 1) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (2-クロロベンジル) -5-エトキシカルボニル

ンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (141) (2.48g) を得た。

[化合物 (141) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.57(2H, s), 6.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.6Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.16(1H, d, J=1.3Hz), 12.71(1H, br s)。

<実施例 75 ; 5-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (142) の合成>

実施例 53 の方法に従い、5-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (0.26g) から、5-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (142) (0.15g) を得た。

[化合物 (142) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.91(2H, s), 6.36(1H, dd, J=7.2 及び 1.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.5Hz), 7.55-7.62(2H, m), 7.77(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 8.24(1H, dd, J=7.4 及び 1.6Hz), 12.69(1H, s)。

<実施例 76 ; 2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (143) の合成>

実施例 53 の方法に従い、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.635g) から2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (143) (0.488g) を得た。

[化合物 (143) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.27(2H, s), 5.57(2H, s), 6.27(1H, d, J=7.1Hz), 7.06(1H, t), 7.10-7.29(6H, m), 7.39(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=7.9Hz), 7.77(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.16(1H, d, J=1.3Hz), 12.71(1H, br s)。

ズイミダゾール (144) の合成>

実施例 53 の方法に従い、2-ベンジル-1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1.00g) から2-ベンジル-6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (144) (0.780g) を得た。

[化合物 (144) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.29(2H, s), 5.63(2H, s), 6.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.07(1H, t, J=7.6Hz), 7.15(1H, m), 7.19-7.29(5H, m), 7.49(1H, d, J=7.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s), 12.73(1H, br s)。

<実施例 78 ; 2-ベンジル-5-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (145) の合成>

実施例 53 の方法に従い、2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.50g) から2-ベンジル-5-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (145) (0.40g) を得た。

[化合物 (145) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.28(2H, s), 5.55(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.08-7.22(6H, m), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.6Hz), 8.22(1H, s), 12.72(1H, br s)。

<実施例 79 ; 2-ベンジル-6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (146) の合成>

実施例 53 の方法に従い、2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.48g) から2-ベンジル-6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (146) (0.35g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.30(2H, s), 5.61(2H, s), 6.19(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.09-7.22(6H, m), 7.64(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.4Hz), 7.94(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 12.78(1H, br s)。

<実施例 80 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (147) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.690g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (147) (0.483g) を得た。

[化合物 (147) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.87(2H, s), 7.18(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.67(4H, m), 7.98(2H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 8.32(1H, s), 13.15(1H, s)。

<実施例 81 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (148) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.38g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (148) (0.270g) を得た。

[化合物 (148) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.80(2H, s), 7.19(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 7.43(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.45(1H, s)。

<実施例 82 ; 5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (14

エタノール (48ml) 及び酢酸 (24ml) を加え、12時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固形物を除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノール (100ml) と35%塩酸 (5.2g) を加え、5時間加熱還流した。反応液は炭酸水素ナトリウム (6.3g) で中和し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (70ml) と水 (70ml) を加え分液した。有機層は水で3回洗浄し、水層は酢酸エチルで3回抽出を行なった。得られた有機層を減圧濃縮すると、5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (149) の粉末1.53gを得た。

[化合物 (149) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.41(3H, t, J=6.9Hz), 2.67(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1 Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.27(1H, d, J=1.4Hz)。

<実施例 83 ; 2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (150) の合成>

3-ニトロ-4-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル (3.60g) のエタノール (47ml)、酢酸 (23ml) 及び還元鉄 (6.4g) の混合物を4時間加熱還流した。固体を濾別、濾液を濃縮した。残渣にエタノール (50ml) と35%塩酸 (5g) を加え、加熱還流下で40時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム抽出した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (150) を2.30g得た。

[化合物 (150) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.26(2H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 7.22-7.36(5H, m), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, dd, J=1.5 及び 8.6 Hz), 8.23(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 84 ; 8,5-6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-エトキシベ

-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (152) の合成>

5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.00g) にN, N-ジメチルホルムアミド (15ml)、臭化2-ニトロベンジル (1.59g) 及び炭酸水素ナトリウム (1.23g) を加え、60°Cで1時間加熱した。反応液に酢酸エチル (70ml) と水 (70ml) を加え分液した後、有機層は水で3回洗浄し、水層は酢酸エチルで3回抽出を行なった。得られた有機層を減圧濃縮して、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾールと5-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾールの混合物を得た。中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=1/4~0/100) で精製することにより、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (151) (0.614g) と5-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (152) (0.259g) を得た。

[化合物 (151) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 5.84(2H, s), 6.41(1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.53(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.88(1H, s), 8.02(1H, dd, J=8.3 及び 1.5Hz), 8.30(1H, dd, J=7.9 及び 1.5Hz)。

[化合物 (152) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 2.56(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.0 Hz), 5.80(2H, s), 6.43(1H, dd, J=7.6 及び 1.0Hz), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.53(2H, m), 7.95(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.27(1H, dd, J=8.0 及び 1.7Hz), 8.48(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 86、87: 2-ベンジル-1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシ

実施例 8 4、8 5 の方法に従い、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (2.37g) と臭化2-クロロベンジル (3.94g) から2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 3) (1.06g) と2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 4) (0.640g) を得た。

[化合物 (1 5 3) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.83(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.23(2H, s), 4.35(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.36(2H, s), 6.23(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.97(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.11-7.45(7H, m), 7.85(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.91(1H, s), 8.02(1H, dd, $J=1.2$ 及び 8.6Hz)。

[化合物 (1 5 4) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.41(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.33(2H, s), 6.22(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.97(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12-7.28(7H, m), 7.40(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.6Hz), 8.60(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)。

<実施例 8 8、8 9 ; 2-ベンジル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 5) 及び2-ベンジル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 6) の合成>

実施例 8 4、8 5 の方法に従い、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (2.37g) と臭化2, 4-ジクロロベンジル (4.45g) から2-ベンジル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 5) (0.49g) と2-ベンジル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 6) (0.52g) を得た。

[化合物 (1 5 5) の物性]

$^1\text{H-NMR}$

6.08(1H, d, J=8.3Hz), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.12-7.24(5H, m), 7.41(1H, s), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, s), 8.03(1H, d, J=8.4Hz)。

〔化合物(156)の物性〕

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 5.28(2H, s), 6.07(1H, d, J=8.4Hz), 6.90(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 7.08-7.28(6H, m), 7.40(1H, d, J=2.1Hz), 7.96(1H, dd, J=1.3 及び 8.3Hz), 8.56(1H, d, J=0.9Hz)。

＜実施例90: 5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(157)の合成＞

3-アミノ-4-ニトロ-安息香酸エチル(4.00g)のメタノール(100ml)溶液に5%パラジウム/炭素(0.50g)を加え、水素雰囲気下、50℃で16時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮することにより3, 4-ジアミノ安息香酸エチルを得た。これにトリフルオロ酢酸(20ml)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(157)を4.46g得た。

〔化合物(157)の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.36(3H, t, J=7.0Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 7.82(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.7Hz), 8.33(1H, s)。

＜実施例91、92: 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(158)及び1-(ピフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(159)の合成＞

実施例84、85の方法に従い、5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメ

チルベンズイミダゾール(157)とピフェニル-4-イルメチル(10.08g)を反応

メチルベンズイミダゾール (158) (0.69g) と 1-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (159) (0.38g) を得た。

[化合物 (158) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.39(3H, t), 4.38(2H, q), 5.64(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.52-7.57(4H, m), 7.95(1H, d, J=8.8Hz), 8.09(2H, dd, J=1.4 及び 8.8Hz), 8.14(1H, d, J=1.1Hz)。

[化合物 (159) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.40(3H, t), 4.40(2H, q), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=6.2Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.53(4H, m), 8.08(1H, dd, J=1.3 及び 9.1Hz), 8.65(1H, s)。

<製造例 38; 1-(2-クロロベンジル)-6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

水素化リチウムアルミニウム (1.54g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、20~25°Cの範囲で 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (2.66g) のテトラヒドロフラン (20ml) をゆっくり加えた。さらに、室温で1時間攪拌した。テトラヒドロフラン (30ml) を加え、反応液を希釈した。飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて水素化リチウムアルミニウムを分解、固化し、テトラヒドロフラン層を分離した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル)-6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾールを1.45g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.40(3H, t), 4.40(2H, q), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=6.2Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.53(4H, m), 8.08(1H, dd, J=1.3 及び 9.1Hz), 8.65(1H, s)。

7.70(1H, d, JH=8.2Hz)。

<製造例 39 ; 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 38 の方法に従い、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (5.30g) と水素化リチウムアルミニウム (2.17g) から 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾール (3.72g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, s), 5.37(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.37(2H, m), 7.42(2H, t), 7.51-7.56(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.2Hz)。

<製造例 40 ; 1- (2-クロロベンジル) -6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩の製造>

1- (2-クロロベンジル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾール (3.56g) に塩化チオニル (5ml) を加え、室温で 20 分、80°C で 20 分攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去した後、残渣をクロロホルム (10ml) に溶解し、ヘキサンを加えて結晶化した。結晶を濾別、ヘキサン洗浄、乾燥することにより、1- (2-クロロベンジル) -6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩を 4.07g 得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 3.01(3H, s), 4.68(2H, s), 5.61(2H, s), 6.71(1H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.29(1H, m), 7.38(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, s), 7.52(2H, d, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz)。

<製造例 41 ; 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-クロロメチル-2-メ

イミダゾール (3.62g) のクロロホルム溶液 (30ml) に塩化チオニル (2ml) を室温で加え、60°Cで1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止し、クロロホルム層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾールを2.04g得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.67(3H, s), 4.71(2H, s), 5.40(2H, s), 7.12(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.31-7.38(3H, m), 7.43(2H, t), 7.52-7.58(4H, m), 7.75(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

<製造例42; 1-(2-クロロベンジル)-6-ホルミル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロベンジル)-6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾール (3.46g) のトルエン (100ml) 溶液に二酸化マンガ (3.46g) を加え、モレキュラーシーブ4Aで脱水しながら3.5時間トルエンを加熱還流した。固体を濾別し、クロロホルム洗浄した。濾液を濃縮して1-(2-クロロベンジル)-6-ホルミル-2-メチルベンズイミダゾールを3.35g得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.61(3H, s), 5.48(2H, s), 6.42(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.11(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27(1H, t), 7.48(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.81(1H, dd, $J=1.4$ 及び 8.3Hz), 7.86(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.02(1H, s)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1676cm^{-1} 。

mp : 124.1-125.2°C。

<製造例43; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-

ホルミル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

(1.20g) のジメチルスルホキシド (10ml) 溶液にシアン化カリウム (0.450g) 及び18-クラウン-6 (0.450g) を加え、室温で18時間攪拌した。クロロホルムと水と少量のアンモニア水を加え、抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール=20/1) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アセトニトリル (0.500g) を得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 2.52(3H, s), 3.80(2H, s), 5.37(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.6Hz), 7.09(1H, t), 7.10-7.19(2H, m), 7.23(1H, t), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.2Hz)。

<製造例 4 4; 6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾールの製造>

米国特許第5294631号に記載の方法で合成した4-アミノ-3-(2-クロロベンジル)アミノ安息香酸 (0.490g) に98%蟻酸 (0.5ml) を加え、1時間還流した。反応液に析出した固体を集めた。水洗後、乾燥することにより6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾールを0.468g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 5.69(2H, s), 7.02(1H, dd, J=1.5 及び 7.7Hz), 7.30(1H, t, J=7.5Hz), 7.36(1H, dt, J=1.7 及び 7.5Hz), 7.53(1H, dd, J=1.3 及び 7.9Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.09(1H, s), 8.54(1H, s), 12.8(1H, br s)。

<実施例 9 3; 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (9 2) の合成>

4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (86.0g) と炭酸カリウム (37.

g) を 100ml のエタノール (100g) を加えて 60°C

1時間攪拌

その後、

エタノール

を加え

室温で

12時間

.7g)を加え、60°Cで2時間攪拌した。固体を濾別後、炭酸水素ナトリウムで中和した後、エタノールを減圧留去した。酢酸エチルと水を加え、抽出した(3回)。有機層を水洗、乾燥後、有機層が300mlになるまで溶媒を留去した。析出した結晶を濾別し、エタノールから再結晶することにより、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾールを54.3g得た。また、すべての濾液を集め、濃縮して得られた結晶をエタノールから再結晶することにより、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(92)を18.1g得た。

[化合物(92)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, d, J=1.5及び8.4Hz)。

mp: 126.0-127.0°C。

<実施例94: 6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(121)の合成>

1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(60.0g)に10%水酸化ナトリウム水溶液(240g)とエタノール(200ml)を加え、2時間加熱還流した。冷却後、反応液を10%塩酸でpH6に調整し、析出した結晶を濾別、乾燥すると6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(121)(54.7g)を得た。

[化合物(121)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.51(3H, s), 5.62(2H, s), 6.54(1H, d, J=7.7Hz), 7.23(1H, t, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.7Hz), 7.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, s)。

<実施例 95 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸 (160) の合成>

1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アセトニトリル (0.500g) に 10%塩酸を加え、15時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=9/1~4/1) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸 (160) (0.170g) を得た。

[化合物 (160) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.42(3H, s), 3.56(2H, s), 5.15(2H, s), 6.33(1H, d), 6.96(1H, t), 7.03(1H, s), 7.13(2H, m), 7.35(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.62(1H, d), 8.90(1H, br s)。

<実施例 96 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル (161) の合成>

1-(2-クロロベンジル)-6-ホルミル-2-メチルベンズイミダゾール (2.73g) の 1, 4-ジオキサン (50ml) 溶液にトリフェニルホスホラニル酢酸メチル (4.49g) を加え、加熱還流下で 6 時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより 1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル (161) の粗精製物を 7.43g 得た。この粗精製物はすぐさま次の反応に用いた。

<実施例 97 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸 (162) の合成>

上記の 1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル (161) の粗精製物 (7.43g) を 5%水酸化ナトリウム

を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール＝9／1～6／1）で精製することにより、1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸（162）を1.10g得た。

〔化合物（162）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, J=15.9Hz), 6.62(1H, d, J=7.6Hz), 7.25(1H, t), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.70(3H, m), 7.99(1H, s), 12.35(1H, br s)。

<実施例98：6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（163）の合成>

6-カルボキシ-1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（45.0g）のN, N-ジメチルホルムアミド（950ml）溶液にN'-カルボニルジイミダゾール（45.8g）を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド（47.1g）及びジアザピシクロウンデセン（35.0g）を加え、100℃で70時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水（300ml）及びメタノール（200ml）を加え、さらに35%塩酸（60.7g）を加えて溶液をpH5.5に調整した。析出した結晶を濾別、メタノールと水（1／1）の混合液（200ml）で洗浄し、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾールを38.4g得た。また、濾液に水を加えて析出した結晶を濾別、水洗し、乾燥することにより13.3gを得た。結晶を合わせ、アセトン（3300ml）と水（900ml）を加え加熱することにより溶解した。この溶液を加熱下、溶媒を200ml留去し、冷却した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（163）を33.8g得た。

〔化合物（163）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.53(3H, s), 5.46(2H, s), 6.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.

, J=8.6Hz), 7.90(1H, m), 8.09(2H, m), 8.11(1H, s), 11.84(1H, br s)。

IR(KBr) : 1684, 1448 cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 440(M+1)。

mp : 273.5-274.3°C。

＜実施例 99 ; 6-ベンゼンスルホンルカルバモイル-1- (ピフェニル-4-イルメチル) -2-エチルベンズイミダゾール (164) の合成＞

実施例 98 の方法に従い、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -2-エチル-6-カルボキシベンズイミダゾール (0.600g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.546g)、ベンゼンスルホンアミド (0.529g)、ジアザビスクロウンデセン (0.512g) から 6-ベンゼンスルホンルカルバモイル-1- (ピフェニル-4-イルメチル) -2-エチルベンズイミダゾール (164) (0.473g) を得た。

[化合物 (164) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.29(3H, t, J=7.4Hz), 2.88(2H, q, J=7.4Hz), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.37(1H, m), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.59-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.98-8.02(2H, m), 8.21(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1684 cm^{-1} 。

mp : 149.5-157.0°C。

＜実施例 100 ; 5-ベンゼンスルホンルカルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (165) の合成＞

実施例 98 の方法に従い、5-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.485g)、ベンゼンスルホンアミド (0.470g)、ジアザビスクロウンデセン (0.456g) から 5-ベンゼンスルホンルカルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-メ

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 6.57(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.22(1H, t), 7.33(1H, t), 7.50(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=7.9$ 及び 0.9Hz), 7.63(2H, t), 7.71(2H, m), 8.00(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 12.50(1H, br s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1} 。

mp : $137.0-138.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 101 ; 5-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (166) の合成>

実施例 98 の方法に従い、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.485g)、4-クロロベンゼンスルホンアミド (0.573g)、ジアザビシクロウンデセン (0.456g) から 5-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (166) (0.520g) を得た。

[化合物 (166) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.51(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.21(1H, t), 7.32(1H, t), 7.45(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69(3H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 12.58(1H, br s)。

IR(KBr) : 1619cm^{-1} 。

mp : $261.5-263.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 102 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (167) の合成>

実施例 98 の方法に従い、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.485g)、2-ナフタレンスルホンアミド (0.620g)、ジアザビシクロウンデセン (0.456g) から 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (167) (0.520g) を得た。

[化合物(167)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.49(1H, d, J=7.7Hz), 7.20(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, d, J=8.6Hz), 7.52(1H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.75(3H, m), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.04(1H, d, J=8.0Hz), 8.14(1H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, s), 8.23(1H, d, J=8.0Hz), 8.68(1H, s), 12.55(1H, br s)。

IR(KBr) : 1685cm⁻¹。

mp : 236.5-238.0°C。

<実施例103; 1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホンカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール(168)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.500g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.539g)、メタンスルホンアミド(0.316g)、ジアザピシクロウンデセン(0.506g)から1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホンカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール(168)(0.564g)を得た。

[化合物(168)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 3.35(3H, s), 5.60(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 7.23(1H, t), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.57(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7及び8.5Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 11.94(1H, br s)。

IR(KBr) : 1670cm⁻¹。

mp : 302.0-303.0°C。

<実施例104; 6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(169)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチル

g)、1-ブタンスルホンアミド (0.456g)、ジアザビシクロウンデセン (0.506g) から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (169) (0.595g) を得た。

[化合物 (169) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, m), 5.60(2H, s), 6.44(1H, d, J=7.6Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.11(1H, d, J=1.4Hz), 11.86(1H, br s)。

IR(KBr): 1684cm⁻¹。

mp: 214.0-217.0°C。

<実施例 105; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (170) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1-オクタンスルホンアミド (0.406g)、ジアザビシクロウンデセン (0.404g) から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (170) (0.309g) を得た。

[化合物 (170) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.13-1.28(8H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.62-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, J=8.5Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.7Hz), 7.24(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.5Hz), 8.12(1H, s), 11.86(1H, s)。

IR(KBr): 1674cm⁻¹。

mp: 180.0-182.0°C

44g (0.1)

ルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (171) の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、2-プロパンスルホンアミド (0.328g)、ジアザビシクロウンデセン (0.404g) から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-プロパンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (171) (0.417g) を得た。

[化合物(171)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.30(6H, d, J=6.9Hz), 2.50(3H, s), 3.81-3.87(1H, m), 5.62(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.62(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 8.12(1H, s), 11.83(1H, s)。

IR(KBr): 1670cm⁻¹。

mp: 215.0-217.5°C。

<実施例107; 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(172)の合成>

実施例98の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.323g)、1-ブタンスルホンアミド (0.273g)、ジアザビシクロウンデセン (0.303g) から1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (172) (0.349g) を得た。

[化合物(172)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.36-1.43(2H, m), 1.63-1.72(2H, m), 2.57(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.68(5H, m), 7.81

(1H, s), 11.97(1H, s)

mp : 219.5-222.5°C.

＜実施例 108 ; 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (173) の合成＞

実施例 98 の方法に従い、6-カルキボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1-ブタンスルホンアミド (0.364g)、ジアザピシクロウンデセン (0.404g) から 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (173) (0.459g) を得た。

[化合物 (173) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.36-1.42(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.11(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, s)。

IR (KBr) : 1670cm⁻¹。

mp : 222.0-223.0°C。

＜実施例 109 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール (174) の合成＞

実施例 98 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.340g)、ブタンスルホンアミド (0.300g)、ジアザピシクロウンデセン (0.320g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール (174) (0.300g) を得た。

[化合物 (174) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.35-1

, 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.27(1H, d, J=1.3Hz), 12.01(1H, s)。IR(Nujol) : 1687, 1682 cm^{-1} 。
mp : 171.8-173.0°C。

<実施例 110 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (175) >

実施例 98 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.483g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.396g)、ベンゼンスルホンアミド (0.383g)、ジアザビシクロウンデセン (0.371g) から 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (175) (0.508g) を得た。

[化合物 (175) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.81(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(6H, m), 7.70(1H, t, J=7.4Hz), 7.91(1H, dd, J=8.7 及び 1.4Hz), 7.96-8.01(3H, m), 8.42(1H, s), 12.65(1H, s)。

IR(KBr) : 1685 cm^{-1} 。

mp : 164.5-167.0°C。

<実施例 111 ; 5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (176) の合成 >

実施例 98 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.270g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.221g)、ベンゼンスルホンアミド (0.214g)、ジアザビシクロ

ル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (176) (0.286g)を得た。

[化合物 (176) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.79(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.59-7.67(6H, m), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.83(1H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, d, J=8.9Hz), 8.02(2H, d, J=7.4Hz), 8.49(1H, s), 12.69(1H, s)。

IR(KBr) : 1699cm⁻¹。

mp : 248.5-251.0°C。

<実施例 112 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール (177) の合成>

実施例 98の方法に従い、6-カルボキシ-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール (0.930g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.972g)、ベンゼンスルホンアミド (0.942g)、ジアザビスクロウンデセン (0.906g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール (177) (0.730g)を得た。

[化合物 (177) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.04 (4H, m), 2.15 (1H, m), 5.70 (2H, s), 6.85 (1H, t, J=7.5Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5Hz), 7.22-7.38 (2H, m), 7.54-7.70 (5H, m), 7.99 (2H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s)。

白色粉末。

<実施例 113 ; N-ベンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]アクリルアミド (178) の合成>

実施例 98の方法に従い、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダ

、ベンゼンスルホンアミド (1.06g)、ジアザビシクロウンデセン (1.02g) から N-ベンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] アクリルアミド (178) (1.05g) を得た。

[化合物 (178) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.47(3H, s), 5.55(2H, s), 6.46-6.55(2H, m), 7.22(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.32(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52-7.66(6H, m), 7.69(1H, t), 7.93(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 12.17(1H, br s)。

IR(KBr) : 1687cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 466(M+1)。

mp : $243.1-244.3^\circ\text{C}$ 。

<実施例 114 ; N-ベンゼンスルホニル-2-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] アセトアミド (179) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸 (0.170g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.175g)、ベンゼンスルホンアミド (0.170g)、ジアザビシクロウンデセン (0.164g) から N-ベンゼンスルホニル-2-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] アセトアミド (179) (0.09g) を得た。

[化合物 (179) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.44(3H, s), 3.57(2H, s), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.16(1H, s), 7.20(1H, t), 7.32(1H, t), 7.47(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52-7.59(3H, m), 7.67(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 12.28(1H, br s)。

IR(KBr) 1719cm^{-1} 。

mp : $236.2-237.8^\circ\text{C}$ 。

6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (9.00g) にジクロロメタン (150ml) と数滴のN, N-ジメチルホルムアミドを加え、氷冷した。塩化オキサリル (6.84g) を滴下し、数分間攪拌した。さらに室温で1.5時間攪拌した後、約3分の1容まで減圧濃縮した。析出を集め、これを氷冷下2-アミノメチルピリジン (2.69g) とトリエチルアミン (7.34g) のジクロロメタン (200ml) 溶液に数回に分けて加えた。15時間攪拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化した。結晶を濾別し、乾燥すると1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (180) を4.35g得た。

[化合物 (180) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz) 8.57, (1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1645cm⁻¹。

mp : 204.5-206.5°C。

<実施例 116 ; 1-メチル-2-n-プロピル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (181) の合成>

実施例 115の方法に従い、6-カルボキシ-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (0.402g)、塩化オキサリル (0.468g)、2-アミノメチルピリジン (0.199g)、トリエチルアミン (0.559g) から1-メチル-2-n-プロピル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (181) (0.213g) を得た。

[化合物 (181) の物性]

(3H, s) 4.80(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=2.5$ 及び 7.5Hz), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.67-7.77(4H, m), 7.80(1H, s), 8.58(1H, dd, $J=4.9$ 及び 0.9Hz)。

IR(KBr) : 1647cm^{-1} 。

mp : $140.5-141.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 117 ; 1- (2-クロロベンジル)-2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (182) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.300g)、塩化オキサリル (0.253g)、2-アミノメチルピリジン (0.108g)、トリエチルアミン (0.302g) から 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (182) (0.164g) を得た。

[化合物 (182) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 6.40(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20-7.27(2H, m), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=0.9$ 及び 8.1Hz), 7.64(1H, s), 7.65-7.69(1H, m), 7.72(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.4Hz), 7.77(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1646cm^{-1} 。

mp : $156.5-157.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 118 ; 2-n-プロピル-1- α -プロピル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (183) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-2-n-プロピル-1- α -プロピルベンズイミダゾール (0.095g)、塩化オキサリル (0.100g)、2-アミノメチル

83) (0.020g)を得た。

[化合物(183)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.69(6H, d, J=7.1Hz), 1.87-1.93(2H, m), 2.90(2H, t, J=7.8Hz), 4.69-4.75(1H, m), 4.80(2H, d, J=4.9Hz), 7.23(1H, dd, J=7.3 及び 2.1Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.62-7.77(4H, m), 8.21(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.5Hz)。

IR(KBr): 1631cm⁻¹。

mp: 155.0-156.9°C。

<実施例119; 1-n-ブチル-2-n-プロピル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(184)の合成>

実施例115の方法に従い、1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピル ベンズイミダゾール(0.500g)、塩化オキサリル(0.487g)、2-アミノメチル ビリジン(0.208g)、トリエチルアミン(0.582g)から1-n-ブチル-2-n-プロピル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(184)(0.283g)を得た。

[化合物(184)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.46(2H, m), 1.76-1.83(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.8Hz), 4.15(2H, t, J=7.6Hz), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 7.23(1H, dd, J=7.3 及び 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.76(4H, m), 8.02(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.7Hz)。

IR(KBr): 1631cm⁻¹。

mp: 105.8-107.2°C。

<実施例120; 1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(185)の合成>

n-プロピルベンズイミダゾール (0.580g)、塩化オキサリル (0.407g)、2-アミノメチルピリジン (0.173g)、トリエチルアミン (0.486g) から1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (185) (0.311g) を得た。

[化合物 (185) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.03(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.85-1.93(2H, m), 2.80(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.77(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.36(2H, s), 6.86(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.02(1H, s), 7.20-7.28(3H, m), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63-7.73(3H, m), 7.79(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1643cm^{-1} .

mp : 157.7-158.8°C.

<実施例 121 ; 1-ベンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (186) の合成>

実施例 115 の方法に従い、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (0.850g)、塩化オキサリル (0.949g)、2-アミノメチルピリジン (0.404g)、トリエチルアミン (1.132g) から1-ベンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (186) (0.350g) を得た。

[化合物 (186) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.01(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.83-1.92(2H, m), 2.82(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.77(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.40(2H, s), 7.03(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=7.1$ 及び 2.1Hz), 7.18-7.34(4H, m), 7.60(1H, s), 7.65-7.72(2H, m), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1642cm^{-1} .

EX-100 1000 1000 1000

EX-100

ジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (187) の合成>

実施例 115の方法に従い、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-プロピルベンズイミダゾール (0.547g)、塩化オキサリル (0.384g)、2-アミノメチルピリジン (0.163g)、トリエチルアミン (0.458g) から1-(4-クロロベンジル)-2-プロピル-6-[(2-ピリジリルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (187) (0.089g) を得た。

[化合物 (187) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.02(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.84-1.92(2H, m), 2.77-2.83(2H, m), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.36(2H, s), 6.96(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=6.4$ 及び 0.4Hz), 7.27(2H, dd, $J=8.3$ 及び 1.3Hz), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.62-7.73(3H, m), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 8.56(1H, dd, $J=4.9$ 及び 0.8Hz)。

IR(KBr) : 1643cm^{-1} 。

mp : $158.8-161.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 123 ; 2-ベンジル-1-メチル-6-[(2-ピリジリルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (188) の合成>

実施例 115の方法に従い、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-メチルベンズイミダゾール (0.310g)、塩化オキサリル (0.295g)、2-アミノメチルピリジン (0.108g)、トリエチルアミン (0.303g) から2-ベンジル-1-メチル-6-[(2-ピリジリルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (188) (0.171g) を得た。

[化合物 (188) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 3.66(3H, s), 4.35(2H, s), 4.80(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.21-7.37(7H, m), 7.66(1H, br t), 7.67-7.73(2H, m), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=0.9\text{Hz}$)。

mp : 168.5-169.5°C.

<実施例 1 2 4 ; 1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1 8 9) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.600g)、塩化オキサリル (0.472g)、2-アミノメチルビリジン (0.201g)、トリエチルアミン (0.188g) から 1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1 8 9) (0.040g) を得た。

[化合物 (1 8 9) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.62(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.7Hz), 5.62(2H, s), 7.23(1H, dd, J=7.1 及び 2.2Hz), 7.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.39(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(1H, s), 7.66-7.71(3H, m), 7.78(1H, s), 8.60(1H, d, J=4.6Hz)。

IR(KBr) : 1635cm⁻¹。

mp : 225.7-226.9°C。

<実施例 1 2 5 ; 2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1 9 0) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.970g)、塩化オキサリル (0.736g)、2-アミノメチルビリジン (0.261g)、トリエチルアミン (0.726g) から 2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1 9 0) (0.713g) を得た。

[化合物 (1 9 0) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.62(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.7Hz), 5.62(2H, s), 6.45

, J=7.5Hz), 7.62(1H, br s), 7.68(1H, dt, J=1.7 及び 7.7Hz), 7.72-7.82(3H, m), 7.87(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr): 1648 cm^{-1} 。

mp: 172-174°C。

<実施例 1 2 6 ; 2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1 9 1) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.970g)、塩化オキサリル (0.736g)、2-アミノメチルビリジン (0.261g)、トリエチルアミン (0.726g) から2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1 9 1) (0.194g) を得た。

[化合物 (1 9 1) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.7Hz), 5.45(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.23(1H, m), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 7.63(1H, br s), 7.67-7.74(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.3Hz), 7.93(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr): 1637 cm^{-1} 。

mp: 188.5-190.0°C。

<実施例 1 2 7 ; 1- (3, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1 9 2) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (3, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.500g)、塩化オキサリル (0.393g)、2-アミノメチルビリジン (0.167g)、トリエチルアミン (0.469g) から1- (3, 4-

[化合物(192)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.58(3H, s), 4.77(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.33(2H, s), 6.85(1H, dd, $J=8.3$ 及び 2.2Hz), 7.14(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=7.3$ 及び 5.6Hz), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.65-7.77(4H, m), 7.92(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1638cm^{-1} .

mp : $219.0-220.7^\circ\text{C}$.

<実施例128 ; 2-メチル-1- (2-メチルベンジル) -6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (193) の合成>

実施例115の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (0.453g)、塩化オキサリル (0.411g)、2-アミノメチルビリジン (0.175g)、トリエチルアミン (0.490g) から2-メチル-1- (2-メチルベンジル) -6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (193) (0.100g) を得た。

[化合物(193)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.42(3H, s), 2.54(3H, s), 4.75(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.01(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.17-7.24(3H, m), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.63-7.73(2H, m), 7.76(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1635cm^{-1} .

mp : $154.0-157.0^\circ\text{C}$.

<実施例129 ; 1- (2-メトキシベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (194) の合成>

実施例115の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-メトキシベンジル) -2-

メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (0.858g) 2-アミノ

ンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (194) (0.918g) を得た。

[化合物 (194) の物性]

¹H-NMR(CDCI₃, δ) : 2.60(3H, s), 3.89(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.60(1H, d, J=7.4Hz), 6.79(1H, dt, J=0.8 及び 7.4Hz), 6.91(1H, d, J=7.4Hz), 7.20-7.28(2H, m), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.56(1H, br t), 7.66-7.75(3H, m), 7.95(1H, m), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1652cm⁻¹。

mp : 136-138.5°C。

<実施例 130 ; 1- (4-メトキシベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (195) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.985g)、塩化オキサリル (0.858g)、2-アミノメチルピリジン (0.309g)、トリエチルアミン (1.02g) から 1- (4-メトキシベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (195) (0.697g) を得た。

[化合物 (195) の物性]

¹H-NMR(CDCI₃, δ) : 2.59(3H, s), 3.76(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.32(2H, s), 6.83(2H, m), 7.00(2H, m), 7.22(1H, dd, J=5.1 及び 6.8Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.60(1H, br t), 7.67-7.76(3H, m), 7.97(1H, d, J=1.2Hz), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1652cm⁻¹。

mp : 191.5-192.2°C。

<実施例 131 ; 1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (196)

実施例 115 の方法に従い、1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル]
] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.74g)、塩化オキサリル
 (0.45g)、2-アミノメチルピリジン (0.19g)、トリエチルアミン (0.53g) か
 ら 1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] -2-メチル-6- [(2-
 ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (196) (0.64g) を得
 た。

[化合物 (196) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 2.57(3H, s), 4.50(2H, s), 4.74(2H, d, J=4.9Hz), 5.59
 (2H, s), 6.63(1H, d, J=7.7Hz), 6.87(1H, d, J=7.4 及び 1.5Hz), 7.09-7.19(
 3H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.53-7.61(3H, m), 7.64(1H, dt, J=7.6 及び
 1.6Hz), 7.68-7.79(5H, m), 7.84(1H, s), 8.52(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(neat) 1646cm⁻¹。

液体。

<実施例 132 ; 1- (2-シアノベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジ
 ルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (197) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-シアノベンジル) -2-
 メチルベンズイミダゾール (1.14g)、塩化オキサリル (0.998g)、2-アミノメ
 チルピリジン (0.425g)、トリエチルアミン (1.19g) から 1- (2-シアノベンジ
 ル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾ
 ール (197) (1.03g) を得た。

[化合物 (197) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 2.58(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.59(2H, s), 6.64
 (1H, d, J=7.4Hz), 7.21(1H, dt, J=5.6 及び 1.8Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz),
 7.39-7.47(2H, m), 7.65-7.79(5H, m), 7.89(1H, s), 8.56(1H, dd, J=4.9 及び

mp : 150.5-151.4°C。

<実施例 133 ; 1- (ピフェニル-2-イルメチル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (198) の合成>

実施例 115 の方法に従い、1- (ピフェニル-2-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (1.07g)、塩化オキサリル (0.796g)、2-アミノメチルビリジン (0.339g)、トリエチルアミン (0.950g) から 1- (ピフェニル-2-イルメチル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (198) (0.672g) を得た。

[化合物 (198) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.38(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.27(2H, s), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 7.17-7.24(2H, m), 7.29-7.43(6H, m), 7.48(2H, t, J=5.5Hz), 7.49(1H, s), 7.57-7.73(3H, m), 7.80(1H, d, J=1.0Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1630, 1619cm⁻¹。

mp : 179.8-180.8°C。

<実施例 134 ; 1-ベンジル-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (199) の合成>

実施例 115 の方法に従い、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.59g)、塩化オキサリル (0.56g)、2-アミノメチルビリジン (0.24g)、トリエチルアミン (0.67g) から 1-ベンジル-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (199) (0.66g) を得た。

[化合物 (199) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.58(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.9Hz), 5.36(2H, s), 7.02-7.06(2H, m), 7.27-7.35(4H, m), 7.65-7.7

IR(KBr) : 1640cm^{-1} 。

mp : $124.0-124.9^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 135 ; 1-(4-*t*-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (200) の合成>

実施例 115 の方法に従い、1-(4-*t*-ブチルベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.544g)、塩化オキサリル (0.428g)、2-アミノメチルピリジン (0.183g)、トリエチルアミン (0.511g) から 1-(4-*t*-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (200) (0.477g) を得た。

[化合物 (200) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.27(9H, s), 2.60(3H, s), 4.77(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.34(2H, s), 6.98(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=7.3$ 及び 5.1Hz), 7.29-7.35(3H, m), 7.62(1H, br s), 7.65-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1646cm^{-1} 。

mp : $140.4-142.8^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 136 ; 2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (201) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール (0.80g)、塩化オキサリル (0.64g)、2-アミノメチルピリジン (0.27g)、トリエチルアミン (0.77g) から 2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (201) (0.47g) を得た。

[化合物 (201) の物性]

7.82(7H, m), 8.00(1H, d, J=1.0Hz), 8.53(1H, d, J=4.7Hz)。

IR(KBr) : 1640 cm^{-1} 。

mp : 143.0-144.5°C。

<実施例 1 3 7 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (202) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.500g)、塩化オキサリル (0.356g)、2-アミノメチルピリジン (0.151g)、トリエチルアミン (0.424g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (202) (0.410g) を得た。

[化合物 (202) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.45(3H, t, J=7.7Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 4.77(2H, d, J=4.7Hz), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, dt, J=4.9 及び 7.7Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.5Hz), 7.49-7.55(4H, m), 7.61(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=7.8 及び 1.8Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1640 cm^{-1} 。

mp : 123.0-124.0°C。

<実施例 1 3 8 ; 1- (2-クロロベンジル) -6- [2- (ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (203) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (0.461g)、塩化オキサリル (0.728g)、2-アミノメチルピリジン (0.174g)、トリエチルアミン (0.486g) から 1- (2-クロロベンジル) -6- [2- (ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (203) (0.110g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 4.78(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.92(1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 7.17-7.31(3H, m), 7.34(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=1.1$ 及び 8.0Hz), 7.69(1H, dt, $J=1.8$ 及び 7.7Hz), 7.67-7.73(1H, br s), 7.76(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.4Hz), 7.87(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.05(2H, s), 8.57(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1646cm^{-1} 。

mp : $144.0-145.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 139 ; 2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) -6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (204) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (0.367g)、塩化オキサリル (0.299g)、2-アミノメチルピリジン (0.217g)、トリエチルアミン (0.360g) から2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) -6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (204) (0.241g) を得た。

[化合物 (204) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.56(3H, s), 4.75(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.83(2H, s), 6.41(1H, d, $J=7.8$ 及び 1.2Hz), 7.22(1H, dt, $J=5.0$ 及び 1.7Hz), 7.32(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.43-7.52(2H, m), 7.64(1H, s), 7.68(1H, dt, $J=7.6$ 及び 1.7Hz), 7.75(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 7.80(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.28(1H, dd, $J=8.0$ 及び 1.7Hz), 8.56(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1645cm^{-1} 。

mp : $194.8-196.7^\circ\text{C}$ 。

<実施例 140 ; 2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) -5- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (205) の合成>

チルピリジン (0.048g)、トリエチルアミン (0.093g) から2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-5-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (205) (0.079g) を得た。

[化合物 (205) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.57(3H, s), 4.80(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.80(2H, s), 6.43(1H, d, $J=7.4$ 及び 0.8Hz), 7.17(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22(1H, dt, $J=5.5$ 及び 1.8Hz), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.44-7.52(2H, m), 7.67(1H, s), 7.69(1H, d, $J=7.8$ 及び 1.9Hz), 7.82(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 8.27(1H, dd, $J=8.0$ 及び 1.6Hz), 8.28(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1645cm^{-1} .

mp : $\sim 96^\circ\text{C}$ (分解を伴う)。

<実施例 141 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ナフタレンスルホンカルバモイル) ベンズイミダゾールナトリウム塩 (206) の合成>

6-カルボキシー-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.500g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.541g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、2-ナフタレンスルホンアミド (0.689g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.506g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、 100°C で48時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した。析出した結晶を濾別し、少量のメタノールに溶かし、さらに酢酸エチルを加え、結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ナフタ

レンスルホンカルバモイル) ベンズイミダゾールナトリウム塩 (206) を得

[化合物(206)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.38(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.17(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.30(1H, t), 7.45(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51-7.57(3H, m), 7.77-7.93(5H, m), 7.99(1H, m), 8.35(1H, s)。

IR(KBr) : 1594cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 512($M+1$)。

mp : $352.0-354.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例142 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(207)の合成>

実施例141の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.600g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.647g)、1-ナフタレンスルホンアミド(0.829g)、ジアザビシクロウンデセン(0.608g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(207)(0.390g)を得た。

[化合物(207)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.46(3H, s), 5.49(2H, s), 6.39(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.16(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.31(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.36(1H, t), 7.40-7.45(2H, m), 7.50(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.75-7.81(2H, m), 7.87(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.86(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1633cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 512($M+1$)。

Copyright © 1997, JPO

Fig. 10

ークロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (208) の合成>

実施例 141の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.432g)、4-クロロベンゼンスルホンアミド (0.510g)、ジアザビスクロウンデセン (0.404g) から6- (4-クロロベンゼンスルホンカルバモイル) -1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (208) (0.270g) を得た。

[化合物 (208) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.46(3H, s), 5.52(2H, s), 6.38(1H, d, J=7.4Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, d, J=8.9Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.76-7.82(4H, m)。

IR(KBr): 1592cm⁻¹。

Mass(FAB): m/e 496(M+1)。

mp: 360-362°C(分解)。

<実施例 144; 6- (3-クロロベンゼンスルホンカルバモイル) -1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (209) の合成>

実施例 141の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.486g)、3-クロロベンゼンスルホンアミド (0.573g)、ジアザビスクロウンデセン (0.456g) から6- (3-クロロベンゼンスルホンカルバモイル) -1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩を得た。これをメタノールと水の混合溶液にとかし、10%塩酸でpH5~6にした。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6- (3-クロロベンゼンスルホンカルバモイル)

1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (209) (0.420

[化合物(209)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.51(3H, s), 5.63(2H, s), 6.48(1H, d, J=7.7Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.56(1H, t, J=8.0Hz), 7.64(1H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.78(2H, t, J=8.6Hz), 7.91(1H, d, J=7.6Hz), 7.95(1H, d, J=1.6Hz), 8.10(1H, s)。

IR(KBr): 1687cm⁻¹。

Mass(FAB): m/e 474(M+1)。

mp: 254.5-257.5°C(分解を伴う)。

<実施例145; 5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(210)の合成>

実施例144の方法に従い、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(0.466g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.401g)、ベンゼンスルホンアミド(0.389g)、ジアザビシクロウンデセン(0.377g)から5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(210)(0.447g)を得た。

[化合物(210)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 4.28(2H, s), 5.57(2H, s), 6.23(1H, d, J=7.6Hz), 7.04(1H, t, J=7.6Hz), 7.10-7.26(6H, m), 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 7.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.61-7.73(4H, m), 8.00(2H, d, J=7.6Hz), 8.23(1H, s), 12.43(1H, br s)。

IR(KBr): 1685cm⁻¹。

mp: 152.0-155.0°C。

<実施例146; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(211)の合成>

.654g)、ベンゼンスルホンアミド (0.634g)、ジアザビシクロウンデセン (0.614g) から6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (211) (0.803g) を得た。

[化合物 (211) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.41(2H, s), 5.71(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7Hz), 7.06(1H, t, J=7.7Hz), 7.14-7.30(6H, m), 7.50(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, t), 7.70(1H, t), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.97(2H, d, J=8.2Hz), 8.16(1H, s), 12.60(1H, br s)。

IR(KBr) : 1704cm⁻¹。

mp : 143.0-144.5°C。

<実施例 147 ; 1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (180) の合成>

6-カルボキシー-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.627g) にジクロロメタン (10ml) と一滴のN, N-ジメチルホルムアミドを加え、氷冷した。塩化オキサリル (0.493g) を滴下し、数分攪拌した。さらに室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮を行ない、塩化オキサリルを除去し、残渣をジクロロメタン (10ml) に溶解した。氷冷下この溶液を、2-アミノメチルピリジン (0.167g) とトリエチルアミン (0.469g) の塩化メチレン (5ml) 溶液に滴下した。1時間攪拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィ (展開溶媒 : アセトン/ジエチルエーテル=1/1) にて精製した。さらに酢酸エチル (5ml) に溶解し、ヘキサン (2ml) を加え結晶化した。結晶を濾別し、乾燥すると1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (180) を0.359g得た。

[化合物 (180) の物性]

mp

(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz), 8.57, (1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1645 cm^{-1} 。

mp : 204.1-206.3°C。

＜実施例 148 ; 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (212) の合成＞

1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.886g) と N-ジメチルホルムアミド (1滴) のジクロロメタン (13ml) 溶液に、氷冷下で塩化オキサリル (0.655g) を加え、室温で15時間攪拌した。析出した結晶を濾別、塩化メチレン洗浄し、減圧乾燥した。この結晶を、2-アミノメチルピリジン (0.235g) とトリエチルアミン (0.653g) のジクロロメタン (15ml) 溶液に氷冷下で加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え反応を停止し、水洗 (2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (212) を0.774g得た。

[化合物 (212) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.62(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.42(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.21(1H, m), 7.34(2H, m), 7.42(2H, m), 7.51-7.55(4H, m), 7.62(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=1.7 及び 7.7Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr) : 1642 cm^{-1} 。

ル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) の合成>

6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.902g) のN, N'-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.973g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド (0.943g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.913g) のN, N'-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100°Cで70時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を少量のクロロホルム溶解し、酢酸エチルを加えて、結晶化した。結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) を0.667g得た。

<実施例 150 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (213) の合成>

実施例 141の方法に従い、6-カルボキシ-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.637g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.533g)、ベンゼンスルホンアミド (0.516g)、ジアザビスクロウンデセン (0.500g) から6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (213) (0.365g) を得た。

[化合物 (213) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.52(3H, s), 5.52(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.1Hz), 7.31-7.37(4H, m), 7.39-7.45(3H, m), 7.58-7.63(4H, m), 7.78-7.82(3H, m), 7.77(1H, s)

mp : 289.0-290.0°C(分解を伴う)。

<実施例 151 ; 6-ベンゼンスルホンルカルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) の合成>

6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (5.02g) のN, N-ジメチルホルムアミド (110ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (5.41g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド (5.24g) 及びジアザピシクロウンデセン (5.08g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を加え、100°Cで70時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出(2回)して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を一部留去した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンルカルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) を4.96g得た。

<実施例 152 ; 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホンルカルバモイルベンズイミダゾール塩酸塩 (214) の合成>

6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.600g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.647g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、トリフルオロメタンスルホンアミド (0.596g) 及びジアザピシクロウンデセン (0.609g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100°Cで72時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。析出した結晶をエタノール (25ml) とメタノール (25ml) の混合溶媒で洗浄した。結晶を乾燥することにより

[化合物(214)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.84(3H, s), 5.82(2H, s), 7.08(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.30(1H, t), 7.40(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.07-8.13(2H, m)。

IR(KBr) : 1634cm^{-1} 。

Mass(CI) : m/e 432($M+1-\text{HCl}$)。

mp : 332-335°C(分解を伴う)。

<実施例153、154 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩(215)及び6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(216)の合成>

実施例152の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.460g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.445g)、ベンゼンスルホンアミド(0.431g)、ジアザビスクロウンデセン(0.418g)から6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩(215)(0.540g)を得た。

[化合物(215)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.71(3H, s), 5.74(2H, s), 6.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.4Hz), 7.63(2H, t), 7.71(1H, t), 7.78(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=1.4$ 及び 8.7Hz), 7.99(2H, m), 8.29(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm^{-1} 。

mp : 236.0-238.0°C。

このものを炭酸水素カリウム水溶液とメタノールの混合溶媒に溶かし、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を集め、水洗、メタノール洗浄後、乾燥する

ル) -2-メチルベンズイミダゾール (216) が得られた。

[化合物 (216) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.48(3H, s), 5.58(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.60-7.75(6H, m), 7.99(2H, d, J=7.4Hz), 8.06(1H, s), 12.40(1H, s)。

IR(KBr) : 1540cm⁻¹。

mp : 238.2-239.9°C。

<実施例 155 ; 1- (2-クロロベンジル) -6- (4-メトキシベンゼンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (217) の合成>

6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液にN, N'-カルボジイミダゾール (0.431g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、4-メトキシベンゼンスルホンアミド (0.498g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.405g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100°Cで67時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出(2回) して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=100/2~100/10) で精製し、濃縮後、酢酸エチルとジエチルエーテルの混合液から結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより1- (2-クロロベンジル) -6- (4-メトキシベンゼンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (217) を0.450g得た。

[化合物 (217) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.46(3H, s), 3.83(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d,

8.05(1H, d, J=1.3Hz)。

IR(KBr) : 1683cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 470(M+1)。

mp : 271.0-274.0°C。

<実施例 156 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(α -トルエン
スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(218)の合成>

実施例 155の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-
メチルベンズイミダゾール(0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.4
85g)、 α -トルエンスルホンアミド(0.512g)、ジアザビスクロウンデセン(0
.456g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(α -トルエンスルホ
ニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(218)(0.350g)を得た。

[化合物(218)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.48(3H, s), 4.36(2H, s), 5.53(2H, s), 6.40(1H, d,
J=6.8Hz), 7.15-7.28(6H, m), 7.32(1H, t), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.55(1H
, d), 7.83-7.87(2H, m)。

IR(KBr) : 1593cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 454(M+1)。

mp : 193-196°C(泡状)。

<実施例 157 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-(2,5-ジメチルベンゼンス
ルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(219)の合成>

実施例 155の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-
メチルベンズイミダゾール(0.500g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.5
39g)、2,5-キシレンスルホンアミド(0.616g)、ジアザビスクロウンデセン
(0.506g)から1-(2-クロロベンジル)-6-(2,5-ジメチルベンゼンスルホ
ニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(219)(0.490g)を得た

[化合物(219)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.35(3H, s), 2.48(3H, s), 2.51(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.20-7.27(2H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.56(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82(1H, s), 8.06(1H, s), 12.45(1H, br s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 468($M+1$)。

mp : $266.5-267.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例158 : 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(220)の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液にN,N'-カルボジイミダゾール(0.432g)を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、4-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.538g)及びジアザビスクロウンデセン(0.405g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液を加え、 100°C で84時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にクロロホルムと塩酸を加えて攪拌すると結晶が析出した。結晶を濾別、乾燥することにより1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(220)を0.300g得た。

[化合物(220)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 8.16(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.37(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 169.1, 168.1, 167.1, 166.1, 165.1, 164.1, 163.1, 162.1, 161.1, 160.1, 159.1, 158.1, 157.1, 156.1, 155.1, 154.1, 153.1, 152.1, 151.1, 150.1, 149.1, 148.1, 147.1, 146.1, 145.1, 144.1, 143.1, 142.1, 141.1, 140.1, 139.1, 138.1, 137.1, 136.1, 135.1, 134.1, 133.1, 132.1, 131.1, 130.1, 129.1, 128.1, 127.1, 126.1, 125.1, 124.1, 123.1, 122.1, 121.1, 120.1, 119.1, 118.1, 117.1, 116.1, 115.1, 114.1, 113.1, 112.1, 111.1, 110.1, 109.1, 108.1, 107.1, 106.1, 105.1, 104.1, 103.1, 102.1, 101.1, 100.1, 99.1, 98.1, 97.1, 96.1, 95.1, 94.1, 93.1, 92.1, 91.1, 90.1, 89.1, 88.1, 87.1, 86.1, 85.1, 84.1, 83.1, 82.1, 81.1, 80.1, 79.1, 78.1, 77.1, 76.1, 75.1, 74.1, 73.1, 72.1, 71.1, 70.1, 69.1, 68.1, 67.1, 66.1, 65.1, 64.1, 63.1, 62.1, 61.1, 60.1, 59.1, 58.1, 57.1, 56.1, 55.1, 54.1, 53.1, 52.1, 51.1, 50.1, 49.1, 48.1, 47.1, 46.1, 45.1, 44.1, 43.1, 42.1, 41.1, 40.1, 39.1, 38.1, 37.1, 36.1, 35.1, 34.1, 33.1, 32.1, 31.1, 30.1, 29.1, 28.1, 27.1, 26.1, 25.1, 24.1, 23.1, 22.1, 21.1, 20.1, 19.1, 18.1, 17.1, 16.1, 15.1, 14.1, 13.1, 12.1, 11.1, 10.1, 9.1, 8.1, 7.1, 6.1, 5.1, 4.1, 3.1, 2.1, 1.1, 0.1

mp : 330-332°C.

<実施例 159 ; 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- [4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンカルバモイル] ベンズイミダゾール (221) の合成>

実施例 158 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.486g)、4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド (0.676g)、ジアザビスクロウンデセン (0.457g) から 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- [4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンカルバモイル] ベンズイミダゾール (221) (0.390g) を得た。

[化合物 (221) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.2Hz), 7.22(1H, t, J=7.5Hz), 7.34(1H, t), 7.56(1H, d, H=8.0Hz), 7.66(1H, d, 8.5Hz), 7.78(1H, d), 7.97(2H, d, J=8.3Hz), 8.06(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.3Hz)

。

IR(KBr) : 1620cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 508(M+1)。

mp : 288.0-292.0°C.

<実施例 160 ; 6- (2-クロロベンゼンスルホンカルバモイル) -1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールアンモニウム塩 (222) の合成>

6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.450g) の N, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に N, N'-カルボジイミダゾール (0.485g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、トリフルオロメタンスルホンアミド (0.575g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.457g) の N, N

冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。析出した結晶を濾別した。結晶をエタノールに溶かしアンモニア水を加えpH 7に調整し、さらにジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-(2-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールアンモニウム塩(222)を0.360g得た。

[化合物(222)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.47(3H, s), 5.51(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.5Hz), 7.12(4H, br s), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.28-7.38(4H, m), 7.46(1H, d, J=8.3Hz), 7.53(1H, d, J=7.9Hz), 7.78-7.82(2H, m), 7.97(1H, m).

IR(KBr): 1590cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 474(M+1-NH₃).

mp: 264.0-267.0°C.

<実施例161; 6-カルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(223)の合成>

6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.490g)とN, N-ジメチルホルムアミド(1滴)の塩化メチレン(8ml)溶液に、氷冷下で塩化オキサリル(0.437g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。28%アンモニア水(4ml)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加え抽出した。有機層を濃縮後して析出した結晶を集め、乾燥して6-カルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(223)(0.240g)を得た。

[化合物(223)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.48(3H, s), 5.54(2H, s), 6.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.

IR(KBr) : 1666cm^{-1} 。

mp : $112.0-114.0^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 162 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (224) の合成>

2-ベンジル-6-カルボキシー-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (0.315g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.248g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド (0.240g) 及びジアザピシクロウンデセン (0.233g) のN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) 溶液を加え、 100°C で62時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を一部留去した。残渣にメタノール (4ml) と20%炭酸水素カリウム水溶液 (4ml) を加え均一にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (224) を0.310g得た。

[化合物 (224) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.32(1H, s), 5.61(2H, s), 6.16(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.9Hz), 7.18-7.10(5H, m), 7.82-7.58(6H, m), 7.97(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.10(1H, s), 12.43(1H, br s)。

IR(KBr) : 1703cm^{-1} 。

mp : $236.0-238.0^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 163 ; 5-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (225) の合成>

実施例 152の方法に従い、2-ベンジル-5-カルボキシー-1- (2, 4-ジクロ

ル (0.304g)、ベンゼンスルホンアミド (0.294g)、ジアザビスクロウンデセン (0.285g) から5-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (225) (0.270g) を得た。

[化合物 (225) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.28(2H, s), 5.52(2H, s), 6.14(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.06(6H, m), 7.42(1H, d, J=8.6Hz), 7.76-7.57(5H, m), 8.05-7.95(2H, m), 8.24(1H, s), 12.43(1H, br s)。

IR(KBr) : 1691cm⁻¹。

mp : 107.0-110.0°C。

<実施例 164 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-ヒドロキシベンズイミダゾール (226) の合成>

N-ベンゼンスルホン-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g) の酢酸溶液 (5ml) にテトラメトキシメタン (0.220g) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、20%炭酸水素カリウム水溶液を加え塩基性にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を集め、これにメタノール (10ml)、10%塩酸 (0.50g)、35%塩酸 (0.35g) を加え、60°Cで15時間攪拌した。20%炭酸水素カリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-ヒドロキシベンズイミダゾール (226) (0.219g) を得た。

[化合物 (226) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.07(2H, s), 7.08(1H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.39(3H, m), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(7H, m), 7.66-7.72(2H, m), 7.96-7.80(2H, m), 11.46(1H, s), 12.34(1H, s)。

mp : 107.0-110.0°C。

mp : 268.7-273.9°C。

<実施例 165 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (227) の合成>

N-ベンゼンスルホニルカルバモイル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.800g) のメタノール (10ml) 溶液に二硫化炭素 (2ml) を加え、50°Cで70時間攪拌した。クロロホルムと水を加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (227) (0.719g) を得た。

[化合物 (227) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.55(2H, s), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 7.35(1H, t, J=6.3Hz), 7.39-7.47(4H, m), 7.61-7.65(6H, m), 7.69(1H, t, J=7.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.87(1H, s), 7.81-7.98(2H, m), 12.51(1H, s), 13.29(1H, s)。

IR(KBr) : 1701cm⁻¹。

mp : 320.0-321.0°C。

<実施例 166 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メトキシベンズイミダゾール (228) の合成>

N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g) の酢酸溶液 (3ml) にテトラメトキシメタン (0.250g) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、析出した結晶を集めた。結晶はアセトン (1ml) とメタノール (8ml) の混合溶媒で洗浄、濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メトキシベンズイミダゾール (228) (0.280g) を得た。

[化合物 (228) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) :

35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.65(6H, m), 7.68-7.72(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.05(1H, d, J=1.5Hz), 8.18(1H, s), 12.50(1H, s)。

IR(KBr): 1690 cm^{-1} 。

mp: 136.0-138.5°C。

<実施例 167: 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル)-2-カルボキシベンズイミダゾール (229) の合成>

N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g) のN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) 溶液にトリエチルアミン (0.080g) とメチルオキサリルクロリド (0.148g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル)-2-カルボキシベンズイミダゾールの粗精製物を得た。これを酢酸 (1ml) とメタノール (5ml) に溶かし、60°Cで15時間攪拌した。水酸化カリウム水溶液で中和して析出結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル)-2-カルボキシベンズイミダゾール (229) (0.245g) を得た。

[化合物 (229) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 5.44(2H, s), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, t, J=7.6Hz), 7.41(2H, d, J=8.1Hz), 7.45(2H, t, J=7.5Hz), 7.58(2H, t, J=7.8Hz), 7.60-7.71(7H, m), 7.94(2H, d, J=8.3Hz), 12.38(1H, s), 12.52(1H, s)。

IR(KBr): 1670 cm^{-1} 。

mp: 247.5-250.0°C。

N-ベンゼンスルホンカルバモイル-4-アミノ-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)ベンズアミド (0.300g)、メチルイソチオシアネート (0.200g)、メタノール (5ml)、及びアセトン (5ml) の混合物を室温で12時間攪拌した。さらに97%硫酸 (1ml) を加え、室温で43時間攪拌した。反応液に20%炭酸水素カリウム水溶液を加えて塩基性にした後、濃縮し、残渣を酢酸エチルと水から抽出した。有機層を濃縮、クロロホルムに溶解し、ヘキサンを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチルアミノベンズイミダゾール (230) (0.140g) を得た。

[化合物 (230) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.98(3H, d, J=4.4Hz), 5.34(2H, s), 7.22(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.57(2H, t, J=7.6Hz), 7.59-7.68(6H, m), 7.76(1H, s), 7.95(2H, d, J=7.4Hz), 12.28(1H, s)。

IR(KBr) : 1672cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 497(M+1)。

mp : 225.0-228.0°C。

<実施例 169 ; 2-アミノ-6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)ベンズイミダゾール (231) の合成>

N-ベンゼンスルホンカルバモイル-4-アミノ-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)ベンズアミド (1.500g) にメタノール (10ml)、アセトン (10ml)、プロモシアン (0.395g) を加え、室温で100時間、50°Cで30時間攪拌した。クロロホルムと水を加え抽出した。有機層は水洗 (6回)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1) で

。

[化合物(231)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.32(2H, s), 6.77(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.31-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.58-7.65(6H, m), 7.79-7.82(2H, m)。

IR(KBr) : 1684cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 483(M+1)。

mp : 352.5-355.0°C。

<実施例170 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロピルベンズイミダゾールカリウム塩(232)の合成>

N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)ベンズアミド(0.300g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液にトリエチルアミン(0.060g)と塩化ブチリル(0.084g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-ベンゼンスルホニル-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)-4-ブチルアミノベンズアミド(0.250g)を得た。これに、メタノール(5ml)と35%塩酸(0.50g)を加え、60°Cで3時間攪拌した。20%炭酸水素カリウムを加えて反応を停止し、酢酸エチルと水から抽出した。有機層を濃縮、生成物を少量のクロロホルムに溶かし、エーテルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロピルベンズイミダゾールカリウム塩(232)(0.157g)を得た。

[化合物(232)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.77(2H, q, J=7.5Hz), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 5.55(2H, s), 6.77(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.31-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.58-7.65(6H, m), 7.79-7.82(2H, m)。

, m), 7.96(1H, s)。

IR(Nujol) : 1592 cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 548(M+1)。

mp : 279.0-282.0°C。

<実施例 171 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-ヘプチルベンズイミダゾール (233) の合成>

実施例 170 の方法に従い、N-ベンゼンスルホン-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g)、トリエチルアミン (0.080g)、塩化オクタノイル (0.170g) から 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-ヘプチルベンズイミダゾール (233) (0.232g) を得た。

[化合物 (233) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.12-1.24(6H, m), 1.24-1.31(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 2.84(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 5.58(2H, s), 7.14(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.43(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.52-7.66(7H, m), 7.75(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.15(1H, s), 12.45(1H, s)。
IR(KBr) : 1688 cm^{-1} 。

mp : 112.0-117.5°C。

<実施例 172 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-クロロメチルベンズイミダゾール (234) の合成>

実施例 170 の方法に従い、N-ベンゼンスルホン-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.300g)、トリエチルアミン (0.060g)、塩化クロロアセチル (0.102g) から 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-クロロメチルベンズイミダゾール (234) (0.197g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.10(2H, s), 5.71(2H, s), 7.23(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.66(6H, m), 7.69(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.75-7.81(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.16(1H, s), 12.52(1H, s)

。

IR(KBr) : 1700cm^{-1} 。

mp : $220.5-223.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 173 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (235) の合成>

実施例 170 の方法に従い、N-ベンゼンスルホン-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g)、トリエチルアミン (0.115g)、塩化メトキシアセチル (0.131g) から 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (235) (0.183g) を得た。

[化合物 (235) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.31(3H, s), 4.72(2H, s), 5.63(2H, s), 7.23(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.65(6H, m), 7.70(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.72-7.79(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.18(1H, s), 12.50(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1} 。

mp : $195.0-198.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 174 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2- α -プロピルベンズイミダゾールカリウム塩 (236) の合成>

実施例 170 の方法に従い、N-ベンゼンスルホン-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g)、トリエチルアミン (0.115g)、 α -プロピルイソチオシアナート (0.131g) から 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2- α -プロピルベンズイミダゾールカリウム塩 (236) を得た。

ルと20%炭酸水素カリウム水溶液の混合溶媒に溶かし、10%塩酸でpHを7に調整した。析出した結晶は6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-*i*-プロピルベンズイミダゾールカリウム塩（236）（0.167g）であった。

〔化合物（236）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.26(6H, d, J=6.8Hz), 3.25-3.40(1H, m), 5.58(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.37(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.48(1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3H, m), 7.95(1H, s)。

IR(Nujol) : 1592cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 548(M+1)。

mp : 310.1-312.7°C。

＜実施例175；6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-メチルチオベンズイミダゾール（237）の合成＞

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-メルカプトベンズイミダゾール（0.310g）のメタノール（5ml）溶液に20%水酸化カリウム水溶液（0.323g）、水（2ml）、続いてヨウ化メチル（0.123g）を加え、室温で2時間攪拌した。10%塩酸でpH5~6に調整し、析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-メチルチオベンズイミダゾール（237）（0.281g）を得た。

〔化合物（237）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.75(3H, s), 5.48(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(7H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.82-7.99(2H, m), 8.19(1H, d, J=1.6Hz), 12.43(1H, s)。

¹³C-NMR : 168.5 ppm

＜実施例 176 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチルチオベンズイミダゾール (238) の合成＞

実施例 175 の方法に従い、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (0.240g) とヨウ化エチル (0.117g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチルチオベンズイミダゾール (238) (0.225g) を得た。

[化合物 (238) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 3.37(2H, q, J=7.3Hz), 5.47(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.57-7.68(8H, m), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(2H, d, J=7.5Hz), 8.15(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm⁻¹。

mp : 125.5-129.5°C。

＜実施例 177 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-プロピルチオベンズイミダゾール (239) の合成＞

実施例 175 の方法に従い、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (0.220g) とヨウ化n-プロピル (0.117g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-プロピルチオベンズイミダゾール (239) (0.156g) を得た。

[化合物 (239) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.76(2H, q, J=7.2Hz), 3.29-3.36(2H, m), 5.48(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.4

7.57-7.68(8H, m), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(2H, d, J=7.5Hz), 8.15(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1} 。

mp : $106.0-111.5^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 178 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-ヘキシルチオベンズイミダゾール (240) の合成>

実施例 175 の方法に従い、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (0.250g) とヨウ化n-ヘキシル (0.166g) から6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-ヘキシルチオベンズイミダゾール (240) (0.212g) を得た。

[化合物 (240) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.82(3H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 1.19-1.33(4H, m), 1.33-1.44(2H, m), 1.68-1.75(2H, m), 3.30-3.43(2H, m), 5.48(2H, s), 7.23(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.75(9H, m), 8.00(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.19(1H, s), 12.44(1H, s)。

IR(KBr) : 1688cm^{-1} 。

mp : $139.5-141.0^{\circ}\text{C}$ (分解)。

<実施例 179 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) ベンズイミダゾール (241) の合成>

N-ベンゼンスルホン-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g) と蟻酸 (2ml) の混合物を 90°C で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノールを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) ベンズイミダゾール (241) (0.243g) を得た。

[化合物 (241) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.60(2H, s), 7.35(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8$

6(1H, s), 8.66(1H, s), 12.5(1H, s)。

IR(KBr) : 1683 cm^{-1} 。

mp : 141.5–143.6°C。

<実施例 180 ; 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (242) の合成>

N- (2-ピリジルメチル) -4-アセチルアミノ-3- (4-ベンジルオキシベンジルアミノ) ベンズアミド (0.434g) に酢酸 (4ml) とエタノール (8ml) を加え、90°Cで7時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルとエーテルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、1- (4-ベンジルオキシベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (242) を0.375g得た。

[化合物 (242) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.01(2H, s), 5.31(2H, s), 6.89(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.99(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=5.1$ 及び 7.4Hz), 7.29-7.42(6H, m), 7.62(1H, br t), 7.65-7.75(3H, m), 7.98(1H, s), 8.57(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1640 cm^{-1} 。

mp : 169.0–170.0°C。

<実施例 181 ; 2-メチル-1- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) -6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (243) の合成>

N- (2-ピリジルメチル) -4-アセチルアミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシベンジルアミノ) ベンズアミド (0.490g) に酢酸 (2ml) とメタノール (5ml) を加え、70°Cで8時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム

カラムに付着し、 CH_2Cl_2 : CH_3OH = 1 : 1 の溶媒で洗脱し、蒸留して得られた残渣をシリカゲルカラム

3, 4-メチレンジオキシベンジル) -6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル]
] ベンズイミダゾール (243) を0.270g得た。

[化合物 (243) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.28(2H, s), 5.93
(2H, s), 6.51(1H, d, J=1.6Hz), 6.55(1H, dd, J=1.4 及び 7.9Hz), 6.72(2H,
d, J=8.0Hz), 7.22(1H, dd, J=6.7 及び 5.0Hz), 7.34(1H, d, J=7.7Hz), 7.62(
1H, br t), 7.67-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, J=1.1Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)

。

IR(KBr) : 1637cm⁻¹。

mp : 190.5-192.0°C。

<実施例 182 ; 2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1
- [4- (1, 2, 3-チアジャゾール-4-イル) ベンジル] ベンズイミダゾール
(244) の合成>

実施例 180 の方法に従い、N- (2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノ
-3- [4- (1, 2, 3-チアジャゾール-4-イル) ベンジルアミノ] ベンズアミ
ド (0.50g) から2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1-
[4- (1, 2, 3-チアジャゾール-4-イル) ベンジル] ベンズイミダゾール (244)
(0.33g) を得た。

[化合物 (244) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 2.58(3H, s), 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 5.62(2H, s), 7.24
(1H, dd, J=7.3 及び 5.0Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.73
(1H, dt, J=7.7 及び 1.6Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.3Hz), 8.10(1H, d,
J=8.2Hz), 8.13(1H, s), 8.49(1H, d, J=4.2Hz), 9.04(1H, t, J=5.9Hz), 9.58(
1H, s)。

IR(KBr) : 1642cm⁻¹。

＜実施例 183 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (245) の合成＞

N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (2, 4-ジフルオロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.370g) を 10%塩酸 (3.3g)、メタノール (6ml)、水 (4ml) の混合溶媒に溶かし、さらに 35%塩酸 (0.5g) を加えて 60°C で 3 時間攪拌した。20%炭酸水素カリウム水溶液を加えて、反応液を塩基性にした後、10%塩酸で pH5~6 に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (245) を 0.182g 得た。

[化合物 (245) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.53(3H, s), 5.56(2H, s), 6.95-7.01(1H, m), 7.04(1H, dt, J=8.7 及び 1.4Hz), 7.32(1H, dt, J=10.7 及び 2.1Hz), 7.59-7.66(3H, m), 7.68-7.74(2H, m), 8.00(2H, d, J=8.1Hz), 8.13(1H, s), 12.43(1H, s).
IR(KBr) : 1686cm⁻¹.

mp : 234.5-235.5°C(分解を伴う)。

＜実施例 184 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-フェニルベンズイミダゾール (246) の合成＞

N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.500g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液にトリエチルアミン (0.115g) と塩化ベンゾイル (0.200g) を加えた。室温で 15 時間攪拌した後、炭酸水素カリウム水溶液を加えて反応を停止した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を水とメタノールの混合液に溶かし、10%塩酸で pH5~6 に調整した。析出した結晶を集め、乾燥することにより N-ベンゼンスルホニル-4-ベンゾイルアミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミドの粗精製物 (0.

002g) を得た。この粗精製物を実施例 183 の方法に従って、6-ベンゼンスルホニルカル

ール (246) (0.270g) に変換した。

[化合物 (246) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.70(2H, s), 7.07(2H, d, J=8.2Hz), 7.32-7.37(1H, m), 7.43(2H, t, J=5.7Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.58-7.65(7H, m), 7.68-7.72(1H, m), 7.77(2H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.81-7.83(2H, m), 7.98-8.02(2H, m), 8.22(1H, s), 12.47(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm⁻¹。

mp : 138.5-139.5°C。

<実施例 185 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (247) の合成>

実施例 183 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-(2-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.79g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (247) (0.237g) を得た。

[化合物 (247) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.48(3H, s), 5.01(2H, s), 5.93(2H, s), 6.28-6.30(1H, m), 7.55-7.62(4H, m), 7.64-7.74(3H, m), 7.97(2H, d, J=8.0Hz), 8.10(1H, s), 8.22-8.28(1H, m), 12.39(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm⁻¹。

mp : 269.5-272.5(分解を伴う)。

<実施例 186 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-ベンジルベンズイミダゾール (248) の合成>

実施例 183 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ベンジルアミノベンズアミド (0.38g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-ベンジルベンズイミダゾール (248) (0.222g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.54(3H, s), 5.55(2H, s), 7.12(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.28(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.34(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.61-7.66(3H, m), 7.69-7.76(2H, m), 8.00(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1695cm^{-1} 。

mp : $260.0-262.0^\circ\text{C}$ (分解を伴う)。

<実施例 1 8 7、1 8 8 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (2 4 9) 及び 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾールカリウム塩 (2 5 0) の合成>

実施例 1 8 3 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-(4-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.505g) から 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (2 4 9) (0.255g) を結晶として得た。また、濾液を濃縮することにより 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾールカリウム塩 (2 5 0) (0.136g) を結晶として得た。

[化合物 (2 4 9) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 7.30(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.52(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.57(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.4Hz), 7.92(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 8.20(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm^{-1} 。

mp : $164.5-167.0^\circ\text{C}$ 。

[化合物 (2 5 0) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.51(3H, s), 5.68(2H, s), 7.28(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29-7.36(2H, t), 7.91(1H, s), 8.20(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1594cm^{-1} 。

mp : $326.0-328.0^\circ\text{C}$ (分解を伴う)。

<実施例 189 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (4-ベンジルオキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (251) の合成>

N-ベンゼンスルホニル-3-アミノ-4-アセチルアミノベンズアミドカリウム塩 (0.500g)、臭化 4-ベンジルオキシベンジル (0.470g)、20%炭酸水素カリウム水溶液 (0.925g) 及び N-ジメチルホルムアミド (3ml) の混合物を 90°C で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (4-ベンジルオキシベンジルアミノ) ベンズアミドの粗精製物を得た。このものを実施例 183 の方法で環化することにより、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (4-ベンジルオキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (251) を 0.160g 得た。

[化合物 (251) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.54(3H, s), 5.05(2H, s), 5.44(2H, s), 7.09(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.29-7.44(5H, m), 7.58-7.67(3H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.79-8.02(2H, m), 8.18(1H, s), 12.46(1H, s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1} 。

mp : $111.0-114.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 190 ; 2-メチル-5- [(2-ビリジリメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (252) の合成>

N- (2-ビリジリメチル) -4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドの粗精製物 (1.00g) と酢酸 (8ml) とエタノール (12ml) の混合物に 5% バラジウム/炭素 (0.10g) を加え、水素雰囲気下、 80°C で 7 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮し、残液に酢酸エチルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥す。

ミダゾール (252) (0.57g) を得た。

[化合物 (252) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ) : 2.52(3H, s), 4.59(2H, d, J=5.9Hz), 7.26(1H, dd, J=7.1 及び 5.1Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.72-7.78(2H, m), 8.08(1H, s), 8.51(1H, d, J=4.8Hz), 9.04(1H, t, J=5.8Hz), 12.44(1H, s)。

IR(KBr) : 1641cm⁻¹。

mp : 212.0-215.0°C。

<実施例 191、192 ; 1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (253) 及び 1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (254) の合成>

1-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1.00g) にジクロロメタン (10ml) とトリエチルアミン (0.760g) を加え、さらに塩化ベンゼンスルホニル (0.994g) を滴下した。3時間攪拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製すると、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールと1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールの混合物を1.380g得た。さらにこの混合物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=100/3) で精製することにより、油状の1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (253) を0.550g、油状の1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (254) を0.540g

化させた。

[化合物(253)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 2.84(3H, s), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 7.24(1H, dd, J=5.1 及び 7.3Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.53(2H, dd, J=7.9 及び 7.5Hz), 7.63-7.74(2H, m), 7.85(1H, dd, J=8.4 及び 1.2Hz), 7.97(2H, dd, J=9.6 及び 1.1Hz), 8.58-8.61(2H, m)。

IR(KBr): 1636cm⁻¹。

mp: 163.4-164.3°C。

[化合物(254)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 2.83(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.7Hz), 7.23(1H, dd, J=4.9 及び 8.6Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.53(2H, dd, J=7.5 及び 8.4Hz), 7.64-7.75(3H, m), 7.91-7.96(3H, m), 8.10(1H, d, J=9.1Hz), 8.14(1H, d, J=1.3Hz), 8.56(1H, dd, J=4.9 及び 1.0Hz)。

IR(KBr): 1657cm⁻¹。

mp: 88.3-91.3°C。

<実施例193、194; 2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(255)及び2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(256)の合成>

2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(3.56g)にN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)、臭化4-ニトロベンジル(3.24g)及び炭酸水素ナトリウム(2.52g)を加え、80°Cで2時間加熱した。反応液にクロロホルムと水を加え、分液した。有機層を減圧濃縮した後、シリカゲラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/メタノール=4/1)で精製して2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-(2-ビリジルメチル)カルバモ

2-ビリジルメチル] カルバモイル] ベンズイミダゾールの混合物を得た。さらにこの混合物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=85/15) で位置異性体を分離し、さらにそれぞれをクロロホルムとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶することにより、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (255) を1.37g、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (256) を1.19g得た。

[化合物 (255) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.48(2H, s), 7.09(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=7.2$ 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66-7.70(2H, m), 7.73(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.15-8.19(2H, m), 8.56(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$).

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1652cm^{-1} .

mp : $116.1-119.1^\circ\text{C}$.

[化合物 (256) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.59(3H, s), 4.79(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.46(2H, s), 7.17-7.24(4H, m), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69(2H, dt, $J=7.6$ 及び 1.7Hz), 7.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1634cm^{-1} .

mp : $203.7-206.3^\circ\text{C}$.

<実施例 195、196; 2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (257) 及び2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (258)>

実施例 193、194の方法に従い、2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (2.00g) とヨウ化フェネチル (15.0g) から2-メチル-1- (2-フェニルエチル) -6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (257) (0.30g) と2-メチル-1- (2-フェニルエチル) -5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (258) (0.23g) を得た。

[化合物 (257) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.17(3H, s), 3.10(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.35(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.82(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.92-6.97(2H, m), 7.21-7.28(4H, m), 7.38(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.78(1H, br t), 7.68-7.73(3H, m), 7.98(1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J=1.0$ 及び 4.9Hz)。

IR(neat) : 1633cm^{-1} 。

液体。

[化合物 (258) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.19(3H, s), 3.08(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.35(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.81(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.91-6.96(2H, m), 7.19-7.26(4H, m), 7.31(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.64-7.73(2H, m), 7.85(1H, dd, $J=1.7$ 及び 8.4Hz), 8.19(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.58(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$)。

IR(neat) : 1643cm^{-1} 。

液体。

<実施例 197、198 ; 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (259) 及び 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (260) の合成>

実施例 197、194の方法に従い、2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル

ル (1.00g) から 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (259) (0.25g) と 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (260) (0.25g) を得た。

[化合物 (259) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.62(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 6.73-6.79(2H, m), 6.88(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=7.3$ 及び 5.1Hz), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.67-7.76(4H, m), 7.97(1H, s), 8.58(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1642cm^{-1} 。

mp : $98.0-104.0^\circ\text{C}$ 。

[化合物 (260) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.62(3H, s), 4.79(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.35(2H, s), 6.72-6.81(2H, m), 6.89(1H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 7.22(1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63-7.71(2H, m), 7.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 8.57(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1647cm^{-1} 。

mp : $143.5-144.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 199、200 ; 1- (4-アミノベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (261) 及び 1- (4-アミノベンジル) -2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (262) の合成>

2-メチル-1- (4-ニトロベンジル) -6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールと 2-メチル-1- (4-ニトロベンジル) -5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールの混合物 (2.32g) にメ

中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール＝85／15）で精製し、1-（4-アミノベンジル）-2-メチル-6-〔（2-ビリジルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾールと1-（4-アミノベンジル）-2-メチル-5-〔（2-ビリジルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾールを分離した。クロロホルムとジエチルエーテルの混合溶媒から結晶化させた。結晶を減別、乾燥することにより、1-（4-アミノベンジル）-2-メチル-6-〔（2-ビリジルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾール（261）（0.354g）及び1-（4-アミノベンジル）-2-メチル-5-〔（2-ビリジルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾール（262）（0.330g）を得た。

〔化合物（261）の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 3.00(3H, s), 4.98(2H, s), 5.88(2H, s), 7.55(2H, d, J=8.6Hz), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, dt, J=7.1及び0.6Hz), 8.12(1H, J=8.0Hz), 8.18(1H, dd, J=8.5及び1.4Hz), 8.55(1H, dt, J=8.0及び1.7Hz), 8.62(1H, d, J=1.1Hz), 8.77(1H, dd, J=5.9及び1.1Hz)。

IR(KBr) : 1643cm⁻¹。

mp : 180.0-181.0°C。

〔化合物（262）の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 3.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.83(2H, s), 7.47(2H, d, J=8.5Hz), 7.78(2H, d, J=8.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.9Hz), 7.97(1H, dt, J=7.2及び0.7Hz), 8.13(1H, J=8.1Hz), 8.15(1H, d, J=8.9Hz), 8.51(1H, s), 8.55(1H, dt, J=7.9及び1.6Hz), 8.77(1H, d, J=5.8Hz)。

IR(KBr) : 1639, 1612cm⁻¹。

mp : 168.0-171.0°C。

〔実施例2〕 1-（4-アミノベンジル）-2-メチル-5-〔（2-ビリジルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾール（262）の合成

)の合成>

1- (4-アミノベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (0340g) のクロロホルム (10ml) 溶液にトリエチルアミン (0.185g) と塩化ベンゼンスルホニル (0.210g) を加え、室温で8時間攪拌した。水を加え反応を停止し、クロロホルム抽出した。有機層を水洗 (3回)、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=100/0~4/1) で精製することにより、1- [4- (ベンゼンスルホニルアミノ) ベンジル] -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (263) を0.300g得た。

[化合物 (263) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 2.53(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.28(2H, s), 6.90(2H, t, J=8.6Hz), 6.99(2H, d, J=8.5Hz), 7.11(1H, s), 7.23(1H, dd, J=5.5及7.2Hz), 7.34(1H, d, J=7.7Hz), 7.40(2H, t, J=8.1Hz), 7.50(1H, t, J=7.5Hz), 7.66-7.74(6H, m), 7.92(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr): 1642cm⁻¹。

mp: 204.4-206.5°C。

<実施例202; 6-ベンゼンスルホニルアミノメチル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (264) の合成>

ベンゼンスルホン酸アミド (0.667g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (0.127g) を室温に加え、1時間攪拌した。さらに1- (2-クロロベンジル) -6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.648g) を加え、室温下で18時間攪拌した。反応液に水を加え反応を停止し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル) で精

[化合物(264)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.42(3H, s), 4.02(2H, m), 4.02(2H, m), 5.44(2H, s), 6.36(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, s), 7.21(1H, t), 7.33(1H, t), 7.59-7.43(5H, m), 7.73(2H, d, J=7.5Hz), 8.08(1H, s)。

IR(KBr): 1522cm⁻¹。

mp: 164.5-167.0°C。

<実施例203; 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) アミノメチル] ベンズイミダゾール(265)の合成>

1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール(0.597g)と炭酸カリウム(0.350g)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に2-アミノメチルビリジン(0.372g)を加え、60°Cで2時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗(2回)した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: クロロホルム/メタノール=9/1)で精製し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶することにより、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) アミノメチル] ベンズイミダゾール(265)を0.300g得た。

[化合物(265)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 2.57(3H, s), 3.91(2H, s), 3.93(2H, s), 5.35(2H, s), 7.08-7.14(3H, m), 7.23(2H, d, J=7.3Hz), 7.30-7.35(2H, m), 7.41(2H, t), 7.50-7.55(4H, m), 7.57(1H, dt, J=1.8及び7.6Hz), 7.68(1H, d, J=8.1Hz), 8.53(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr): 1618cm⁻¹。

mp: 104.5-106.0°C。

<実施例204; N-ベンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-

2-ビリジン-6-イルメチル] プロピルアミン(266)の合成>

ゾール-6-アクリルアミド (0.607g) のエタノール (150ml) 溶液に5%パラジウム/炭素 (0.500g) を加え、水素雰囲気下、室温で43時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮し20%炭酸水素カリウム水溶液とメタノールの混合溶液に溶かし、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することによりN-ベンゼンスルホンイル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]プロピオンアミド (266) (0.250g) を得た。

[化合物 (266) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.45(3H, s), 2.52(2H, t), 2.78(2H, t), 5.37(2H, s), 6.88(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.08(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.22-7.34(3H, m), 7.36(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.55(2H, t), 7.67(1H, t), 7.84(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 12.04(1H, br s)。

IR (KBr) : 1715cm^{-1} 。

Mass (FAB) : m/e 468 (M+1)。

mp : 229.8-233.0°C。

<実施例 205 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチル-1-[4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール (267) の合成>

実施例 183 の方法に従い、N-ベンゼンスルホン-4-アセチルアミノ-3-[4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)ベンジルアミノ]ベンズアミド (0.382g) から6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチル-1-[4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール (267) (0.279g) を得た。

[化合物 (267) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.56(3H, s), 5.62(2H, s), 7.28(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.

, s), 12.47(1H, s)。

IR(KBr) : 1617, 1556 cm^{-1} 。

mp : 258.5–260.0°C(分解を伴う)。

<実施例 206 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(8-キノリン
スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(268)の合成>

実施例 141の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-
メチルベンズイミダゾール(0450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0485
g)、8-キノリンスルホンアミド(0.625g)、ジアザビスクロウンデセン(0.45
7g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(8-キノリンスルホン
カルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(268)(0.400g)を得た。

[化合物(268)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.42(3H, s), 5.48(2H, s), 6.32(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.
17(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.30(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.48(1H,
dd, $J=4.2$ 及び 8.2Hz), 7.53(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.79
(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88(1H, s), 8.04(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.33-8.37(2H, m), 8
.85(1H, dd)。

IR(KBr) : 1594 cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 513($M+1$)。

mp : 348–352°C(分解を伴う)。

<実施例 207 ; 6-(4-*t*-ブチルベンゼンスルホンカルバモイル)-1-
(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩(269)
の合成>

実施例 141の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-
メチルベンズイミダゾール(0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.4

ークロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (269) (0.280g) を得た。

[化合物 (269) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) 1.25(9H, s), 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.37(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.18(1H, t), 7.31(1H, t), 7.34(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78-7.82(2H, m)。

IR(KBr) : 1596cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 518(M+1)。

mp : $359.5-362^\circ\text{C}$ 。

<実施例 208 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール (270) の合成>

製造例 32 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.50g) と臭化 4-(トリフルオロメチル)ベンジル (0.418g) から、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ]ベンズアミド (0.30g) の粗精製物を得た。これをメタノールに溶かし、放置すると結晶が析出した。結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール (270) (0.160g) を得た。

[化合物 (270) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.51(3H, s), 5.66(2H, s), 7.28(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.59-7.65(3H, m), 7.67-7.75(4H, m), 7.99(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1618, 1550cm^{-1} 。

mp : $278.5-280.0^\circ\text{C}$ 。

2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール (0.340 g) のエタノール (4ml) 溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液 (2.8g) を加え、1.5 時間加熱還流した。1N-塩酸で酸性にし、減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え有機物を抽出し、エタノールを減圧留去することにより、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-メチルベンズイミダゾール塩酸塩 (271) (0.300g) を得た。

[化合物 (271) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 4.00(3H, s), 4.62(2H, s), 7.33(1H, m), 7.35-7.45(4H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, d, J=8.4Hz), 8.42(1H, s), 13.3(1H, br s)。

<実施例 210; 5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール (272) の合成>

N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.500 g)、35%塩酸 (3.9g)、メタノール (15ml) 及び水 (12ml) の混合物を60°Cで1 時間攪拌した。炭酸水素カリウム水溶液で中和して析出した結晶を濾別、乾燥することにより、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール (272) (0.404g) を得た。

[化合物 (272) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.79(3H, s), 7.64-7.68(2H, m), 7.72-7.76(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.7Hz), 7.94(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.02-8.05(2H, m), 8.30(1H, s)。

IR(KBr): 1701cm⁻¹。

mp: 223.0-227.5°C。

<製造例 45; 3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

塩化メトキシアセチル (15.0g) から3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (18.7g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 3.58(3H, s), 4.11(2H, s), 4.43(2H, q, J=7.2Hz), 7.85(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.27(1H, d, J=8.7Hz), 9.44(1H, d, J=1.6Hz), 11.15(1H, s)。

<実施例 2 1 1 ; 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 3) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.00g) と臭化4-ピフェニルメチル (2.98g) から3- [N- (ピフェニル-4-イルメチル) メトキシアセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.02g) を得た。続いて実施例 2 4 の方法に従い、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 3) の粗精製物 (1.44g) を得た。

<実施例 2 1 2 ; 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 4) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物 (1.44g) から1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 4) (0.864g) を得た。

[化合物 (2 7 4) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.35(3H, s), 4.77(2H, s), 5.68(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.66(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.6Hz), 7.83(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.08(1H, d, J=1.2

ニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール(275)の合成
>

実施例98の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール(0.400g)、N、N'-カルボニルジイミダゾール(0.348g)、1-ブタンスルホンアミド(0.294g)、ジアザビスクロウンデセン(0.327g)から1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール(275)(0.429g)を得た。

[化合物(275)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.62-1.70(2H, m), 3.33(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.6Hz), 4.74(2H, s), 5.65(2H, s), 7.26(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.62-7.67(4H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.84(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.24(1H, d, J=1.5Hz), 12.01(1H, s)。

IR(KBr): 1684cm⁻¹。

mp: 176.0-178.5°C。

<実施例214; 1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール(276)の合成>

製造例14の方法に従い、3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(2.00g)と塩化4-ベンジルオキシベンジル(3.30g)から3-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)メトキシアセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物(2.14g)を得た。続いて実施例24の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール(276)の粗精製物(1.66g)を得た。

1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール(276)の粗精製物(1.66g)を得た。

実施例 5 3 の方法に従い、1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物 (3.75g) から 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (277) (2.64g) を得た。

[化合物 (277) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.34(3H, s), 4.74(2H, s), 5.05(2H, s), 5.53(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.2Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 7.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.1Hz), 12.81(1H, s)。

<実施例 216 ; 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6- (1-ブタンスルホンカルバモイル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (278) の合成>

実施例 155 の方法に従い、1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.322g)、1-ブタンスルホンアミド (0.272g)、ジアザピシクロウンデセン (0.302g) から 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6- (1-ブタンスルホンカルバモイル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (278) (0.321g) を得た。

[化合物 (278) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m), 1.65-1.71(2H, m), 3.32(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 4.71(2H, s), 5.05(2H, s), 5.51(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37(2H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.1Hz), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.21(1H, s), 11.98(1H, s)。

<実施例 2 1 7 ; 1- (2, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 9) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.00g) と塩化 2, 4-ジクロロベンジル (2.08g) から 3- [N- (2, 4-ジクロロベンジル) メトキシアセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例 2 4 の方法に従い、1- (2, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 9) の粗精製物 (3.15g) を得た。

<実施例 2 1 8 ; 6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 8 0) の合成>

実施例 5 3 の方法で 1- (2, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物 (3.15g) から 6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 8 0) (1.46g) を得た。

[化合物 (2 8 0) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.23(3H, s), 4.70(2H, s), 5.68(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.2 及び 8.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.1Hz), 12.85(1H, s)。

<実施例 2 1 9 ; 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 8 1) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.355g)、1-ブタンスルホンアミド (0.300g)、ジアザビスクロウン

g)を得た。

[化合物(281)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.85(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.37-1.42(2H, m), 1.63-1.69(2H, m), 3.21(3H, s), 3.51(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.68(2H, s), 5.65(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.4Hz), 7.75(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, dd, $J=1.7$ 及び 8.6Hz), 8.14(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 12.00(1H, s)。

IR(KBr) : 1694cm^{-1} 。

mp : $168.5-170.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例220 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-プロパンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(282)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.431g)、1-プロパンスルホンアミド(0.328g)、ジアザビシクロウンデセン(0.404g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-プロパンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(282)(0.459g)を得た。

[化合物(282)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.98(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.67-1.75(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.24(1H, dt, $J=0.8$ 及び 7.8Hz), 7.35(1H, dt, $J=1.4$ 及び 7.4Hz), 7.63(1H, dd, $J=0.9$ 及び 7.9Hz), 7.69(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 11.90(1H, s)。

IR(KBr) : 1676cm^{-1} 。

mp : $217.5-218.5^\circ\text{C}$ 。

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、エタンスルホンアミド (0.290g)、ジアザビシクロウンデセン (0.404g) から6-エタンスルホニルカルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (2 8 3) (0.459g) を得た。

[化合物 (2 8 3) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.23(3H, t, J=7.3Hz), 2.50(3H, s), 3.50(2H, q, J=7.3Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=6.7Hz), 7.24(1H, dt, J=0.9 及び 7.5Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4 及び 7.5Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 11.86(1H, s)。

IR(KBr) : 1673cm⁻¹。

mp : 256.5-258.5°C。

<実施例 2 2 2 ; 6- (プロパンスルタム-1-イルカルボニル) -1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (2 8 4) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1- (3-クロロプロパン) スルホンアミド (0.420g)、ジアザビシクロウンデセン (0.404g) から6- (プロパンスルタム-1-イルカルボニル) -1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (2 8 4) (0.323g) を得た。

[化合物 (2 8 4) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.27-2.33(2H, m), 2.52(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.0Hz), 3.87(2H, t, J=6.6Hz), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.23(1H, t, J=7.5Hz), 7.32(1H, dt, J=0.9 及び 7.5Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 11.86(1H, s)。

IR(KBr) : 1648cm^{-1} 。

mp : $165.5-166.6^\circ\text{C}$ 。

<実施例 2 2 3 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-
-イルメチル) -2-シクロプロピルベンズイミダゾールカリウム塩 (2 8 5)

の合成>

実施例 1 7 0 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g) と塩化シクロプロパンカルボニル (0.101g) から N-ベンゼンスルホニル-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) -4-シクロプロパンカルボニルアミノベンズアミドを経由して、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-シクロプロピルベンズイミダゾールカリウム塩 (2 8 5) (0.196g) を得た。

[化合物 (2 8 5) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.00-1.15(4H, m), 2.23-2.31(1H, m), 5.66(2H, s), 7.21(2H, m, $J=9.1\text{Hz}$), 7.32-7.45(7H, m), 7.59-7.63(4H, m), 7.78-7.83(3H, m), 7.97(1H, s)。

IR(Nujol) : 1540cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 546($M+1$)。

mp : $220.8-224.8^\circ\text{C}$ 。

<実施例 2 2 4 ; 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- (1-ペンタン
スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (2 8 6) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.402g)、ジアザビシクロウンデセン (0.44g) から 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.81(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23-1.28(2H, m), 1.32-1.37(2H, m), 1.65-1.69(2H, m), 3.50(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.7$ 及び 8.4Hz), 8.12(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 12.25(1H, s)。

IR(KBr) : 1684cm^{-1} 。

mp : $173.3-179.8^\circ\text{C}$ 。

<実施例 2 2 5 ; 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- [(3-メチルブタン) スルホンルカルバモイル] ベンズイミダゾール (2 8 7) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.323g)、1- (3-メチル) ブタンスルホンアミド(0.302g)、ジアザビシクロウンデセン(0.303g)から 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- [(3-メチルブタン) スルホンルカルバモイル] ベンズイミダゾール (2 8 7) (0.284g)を得た。

[化合物 (2 8 7) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.84(6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.52-1.59(2H, m), 1.61-1.70(1H, m), 3.44(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.6Hz), 8.09(1H, s), 11.87(1H, s)。

IR(KBr) : 1682cm^{-1} 。

mp : $201.0-204.1^\circ\text{C}$ 。

<実施例 2 2 6 ; 1- (2-クロロベンジル) -6- (1-ヘキサンスルホンルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (2 8 8) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.323g)、1-ヘキ

クロロベンジル) -6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (288) (0.379g)を得た。

[化合物 (288) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.0Hz), 1.18-1.28(4H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.64(2H, s), 6.51(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, dt, J=1.2 及び 7.8Hz), 7.36(1H, dt, J=1.4 及び 7.7Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.0Hz), 7.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz), 11.87(1H, s)。

IR(KBr) : 1682cm⁻¹。

mp : 141.2-143.5°C。

<実施例 227 ; 6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (289) の合成>

実施例 18 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.01g)、ジフェニルフォスフォリルアジド (1ml)、ジイソプロピルエチルアミン (1ml) 及びtert-ブチルアルコール (25ml) から6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (289) (0.760g)を得た。

[化合物 (289) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.49(9H, s), 2.47(3H, s), 5.37(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.5Hz), 6.55(1H, br s), 6.93(1H, dd, J=1.9 及び 8.6Hz), 7.08(1H, t, J=7.5Hz), 7.22(1H, t), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.6Hz)。

<実施例 228 ; 6-アミノ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (290) の合成>

実施例 22 の方法に従い、6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロ

。

[化合物(290)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.37(3H, s), 4.83(2H, br s), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, J=1.9Hz), 6.42(1H, d, J=7.7Hz), 6.46(1H, dd, J=1.9 及び 8.5Hz), 7.19-7.24(2H, m), 7.31(1H, t), 7.53(1H, d, J=7.9Hz)。

<実施例229; 6-(1-ブタンスルホニルアミノ)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(291)の合成>

実施例20の方法に従い、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、塩化1-ブタンスルホニル(0.216g)、トリエチルアミン(0.130g)から6-(1-ブタンスルホニルアミノ)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(291)(0.230g)を得た。

[化合物(291)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.74(3H, m), 1.23(2H, m), 1.55(2H, m), 2.50(3H, s), 2.89(2H, m), 5.47(2H, s), 6.58(1H, d, J=7.4Hz), 7.02(1H, d, J=8.5Hz), 7.10(1H, s), 7.23(1H, t), 7.33(1H, t), 7.52(2H, m), 9.55(1H, s)。

IR(KBr): 1629cm⁻¹。

mp: 149.5-151.0°C。

<製造例46; 2-[N-(2,4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチルの製造>

製造例14の方法に従い、2-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸メチル(1.00g)と塩化2,4-ジクロロベンジル(0.985g)から2-[N-(2,4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチル(0.250g)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.99(3H, s), 3.71(3H, s), 4.85(1H, d, J=4.5Hz), 4.98(1H, d, J=5Hz), 7.17-7.22(2H, m), 7.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.63(1H, t, J=

<実施例 230 ; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (292) の合成>

実施例 24 の方法に従い、2-[N-(2, 4-ジクロロベンジル) アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチル (6.50g) から 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (292) (5.15g) を得た。

[化合物 (292) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.53(3H, s), 3.70(3H, s), 5.72(2H, s), 6.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.28(1H, t, J=7.9Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=7.8Hz), 7.93(1H, d, J=7.9Hz)。

<実施例 231 ; 7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (293) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (2.00g) から 7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (293) (1.76g) を得た。

[化合物 (293) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.81(2H, s), 6.09(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.62(1H, d, J=7.8Hz), 7.67(1H, d, J=2.2Hz), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 13.04(1H, br s)。

<実施例 232 ; 7-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (294) の合成>

実施例 98 の方法に従い、7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.463g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0

ンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (294) (0.325g) を得た。

[化合物 (294) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.33(2H, m), 1.44(2H, m), 2.53(3H, s), 3.16(2H, m), 5.64(2H, s), 6.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.30(1H, t, J=7.8Hz), 7.44(1H, d, J=7.4Hz), 7.68(1H, d, J=2.1Hz), 7.87(1H, d, J=7.8Hz), 12.18(1H, br s)。

IR(KBr) : 1690cm⁻¹。

mp : 98.5-102.0°C。

<実施例 233 ; 1- (2-クロロベンジル) - 2-メチル-6- [1- [3- (トリメチルシリル) プロパン] スルホンニルカルバモイル] ベンズイミダゾール (295) の合成>

実施例 149 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1- [3- (トリメチルシリル) プロパン] スルホンアミド (0.520g)、ジアザピシクロウンデセン (0.404g) から 1- (2-クロロベンジル) - 2-メチル-6- [1- [3- (トリメチルシリル) プロパン] スルホンニルカルバモイル] ベンズイミダゾール (295) (0.604g) を得た。

[化合物 (295) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : -0.06(9H, s), 0.61(2H, t, J=8.6Hz), 1.66-1.73(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H, dd, J=7.9 及び 0.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.4Hz), 11.98(1H, s)。

IR(KBr) : 1688cm⁻¹。

mp : 97.0-99.0°C。

96)の合成>

2-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸メチル (8.03g)、還元鉄 (18.8g)、酢酸 (20ml)、エタノール (40ml) の混合物を18時間加熱還流した。溶媒を濃縮した後、残渣にクロロホルムと10%塩酸を加え、抽出した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩基性にした後、クロロホルム抽出した。クロロホルムを減圧留去することにより、4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (296) (1.61g) を得た。

[化合物 (296) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.43(3H, t), 2.66(3H, s), 4.45(2H, q), 7.24-7.28(1H, m), 7.84-7.89(2H, m), 10.26(1H, br s)。

<実施例 235 ; 1- (2, 4-ジクロロベンジル) -4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (297) の合成>

4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.61g)、塩化2, 4-ジクロロベンジル (3.08g)、ヨウ化カリウム (1.51g)、炭酸カリウム (1.05g)、N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) の混合物を80°Cで16時間攪拌した。クロロホルムと水を加え、抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=2/8) で精製することにより、1- (2, 4-ジクロロベンジル) -4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (297) (0.730g) を得た。

[化合物 (297) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.47(3H, t, J=7.1Hz), 2.63(3H, s), 4.52(2H, q, J=7.1Hz), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.25(1H, t, J=7.9Hz), 7.32(1H, dd, J=1.0 及び 7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.93(1H, dd, J=1.0 及び 7.7Hz)。

実施例 5 3 の方法に従い、1- (2, 4-ジクロロベンジル) -4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.730g) から 4-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (298) (0.575g) を得た。

[化合物 (298) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.65(3H, s), 5.67(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=2.2$ 及び 8.4Hz), 7.39(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)。

<実施例 237 ; 4- (1-ブタンスルホンカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (299) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、4-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.350g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.339g)、1-ブタンスルホンアミド (0.287g)、ジアザピシクロウンデセン (0.318g) から 4- (1-ブタンスルホンカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (299) (0.275g) を得た。

[化合物 (299) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.86(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42(2H, m), 1.73(2H, m), 2.61(3H, s), 3.61(2H, m), 5.65(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.4Hz), 7.39(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 12.66(1H, br s)。

IR(KBr) : 1699 cm^{-1} 。

mp : 180.7-183.6 $^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 238 ; 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (300) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、4-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.350g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.339g)、1-ブタンスルホンアミド (0.287g)、ジアザピシクロウンデセン (0.318g) から 4- (1-ブタンスルホンカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (299) (0.275g) を得た。

キシベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。
続いて実施例24の方法で1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(300)の粗精製物(4.09g)を得た。

<実施例239; 1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(301)の合成>

実施例53の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(4.09g)から1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(301)(1.13g)を得た。

[化合物(301)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.57(3H, s), 5.05(2H, s), 5.48(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.43(5H, m), 7.60(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, d, J=7.5Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, s)。

<実施例240; 1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(302)の合成>

実施例149の方法に従い、6-カルボキシ-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.242g)、1-ブタンスルホンアミド(0.204g)、ジアザビシクロウンデセン(0.227g)から1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(302)(0.206g)を得た。

[化合物(302)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.43(2H, m), 1.64-1.71(

t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.3Hz), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.93(1H, s)。

IR(KBr): 1684 cm^{-1} 。

mp: 132.4-137.7°C。

<実施例 2 4 1; 6-エトキシカルボニル-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 3) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と 4'-ブロモメチル-2'-シアノピフェニル (1.30g) から 3- [N- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (0.750g) を得た。続いて、実施例 2 4 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 3) (0.410g) を得た。

[化合物 (3 0 3) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.40(3H, t), 2.63(3H, s), 4.39(2H, q), 5.46(2H, s), 7.17(2H, d), 7.40-7.66(5H, m), 7.73-7.78(2H, m), 8.00(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.05(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 2 4 2; 6-カルボキシ-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 4) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (0.410g) から 6-カルボキシ-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 4) (0.190g) を得た。

[化合物 (3 0 4) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.59(3H, s), 5.67(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.1Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.40-7.66(5H, m), 7.73-7.78(2H, m), 8.00(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.05(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 2 4 3 ; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 5) の合成>

実施例 1 5 5 の方法に従い、6-カルボキシー-1-[(2'-ビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (0.187g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.160g)、1-ブタンスルホンアミド (0.135g)、ジアザビシクロウンデセン (0.150g) から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 5) (0.155g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール=20/1) で精製することにより得た。

[化合物 (3 0 5) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.34(2H, m), 1.60(2H, m), 2.56(3H, s), 3.27(2H, m), 5.62(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.53-7.57(4H, m), 7.60(1H, d, J=7.8Hz), 7.75(1H, dt, J=1.0 及び 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.92(1H, d), 8.13(1H, s), 11.92(1H, br s).
IR(KBr) : 2223cm⁻¹.

mp : 115-118°C.

<製造例 4 7 ; 2-フルオロ-4'-メチルビフェニルの製造>

窒素雰囲気下で-78°Cに冷却したテトラヒドロフラン (30ml) に、1.6M-n-ブチルリチウムヘキサノール溶液 (30ml)、続いて4-プロモトルエン (8.33g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を加えた後、-78°Cで1時間攪拌した。減圧下で加熱溶融して脱水した塩化亜鉛 (6.64g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を-78°Cで加え、室温で1時間攪拌した。この溶液を、2-フルオロイオドベンゼン (7.22g) 及びテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (0.52

洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン）で精製することにより、油状の2-フルオロ-4'-メチルビフェニル（6.05g）を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.39(3H, s), 7.10-7.30(5H, m), 7.39-7.49(3H, m)。

<製造例 48 ; 2-フルオロ-4'-プロモメチルビフェニルの製造>

2-フルオロ-4'-メチルビフェニル (8.70g)、N-プロモスクシンイミド (8.32g)、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0.10g)、四塩化炭素 (150ml) の混合物を5時間、加熱環流した。反応液を水洗し、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン/酢酸エチル=9/1）で精製することにより、2-フルオロ-4'-プロモメチルビフェニルの粗精製物を得た。さらにヘキサンで結晶化させることにより2-フルオロ-4'-プロモメチルビフェニル (4.93g) を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 4.55(2H, s), 7.13-7.23(2H, m), 7.33(1H, m), 7.43(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz)。

<製造例 49 ; 3-[N-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.54g) と2-フルオロ-4'-プロモメチルビフェニル (2.26g) から3-[N-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (1.90g) を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.92(3H, s), 4.36(2H, m), 4.44

.6Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.15(1H, dd, J=1.8 及び 8.4Hz)。

<実施例 2 4 4 ; 6-エトキシカルボニル-1- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 6) の合成>

実施例 2 4 の方法に従い、3- [N- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル (1.90g) から6-エトキシカルボニル-1- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 6) (1.53g) を得た。

[化合物 (3 0 6) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1 Hz), 5.43(2H, s), 7.10-7.17(3H, m), 7.19(1H, dt, J=1.0 及び 7.5Hz), 7.31(1H, m), 7.38(1H, dt, J=1.8 及び 7.8Hz), 7.50(2H, dd), 7.74(1H, d, J=8.5 Hz), 8.00(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.06(1H, s)。

<実施例 2 4 5 ; 6-カルボキシ-1- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 7) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (1.50g) から6-カルボキシ-1- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 7) (1.24g) を得た。

[化合物 (3 0 7) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.59(3H, s), 5.63(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.1Hz), 7.24-7.31(2H, m), 7.39(1H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.10(1H, s)。

<実施例 2 4 6 ; 6-(1-エタンシルホニルカルバモイル)-1- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 8

4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (0.455g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.409g)、1-ブタンスルホンアミド (0.346g)、ジアザピシクロウンデセン (0.384g) から6- (1-エタンスルホニルカルバモイル) -1- [(2'-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (308) (0.340g) を得た。

[化合物 (308) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.39(1H, m), 1.67(1H, m), 2.57(3H, s), 3.51(1H, t), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.30(2H, m), 7.39(1H, m), 7.48(1H, t), 7.52(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 8.25(1H, s), 11.93(1H, br s)。

<製造例 50 : 3-フルオロ-4-メチルピフェニルの製造>

窒素雰囲気下で-78°Cに冷却したテトラヒドロフラン (30ml) に、1.6M-n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (30ml) 続いて4-ブロモ-2-フルオロトルエン (9.21g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を加えた後、-78°Cで1時間攪拌した。減圧下で加熱溶融して脱水した塩化亜鉛 (6.64g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を-78°Cで加え、室温で1時間攪拌した。この溶液を、ヨードベンゼン (6.63g) 及びテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (0.52g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に室温で加え、一昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (300ml) で希釈し、10%塩酸を加え抽出した。有機層を飽和食塩水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン) で精製することにより、油状の3-フルオロ-4-メチルピフェニル (6.00g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCI₃, δ) : 2.31(3H, d, J=1.8Hz), 7.20-7.28(3H, m), 7.34(1H, m),

3-フルオロ-4-メチルピフェニル (6.00g)、N-プロモスクシンイミド (5.73g)、2, 2'-アソビスイソブチロニトリル (0.075g) 及び四塩化炭素 (120ml) の混合物を5時間、加熱環流した。反応液を水洗し、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製することにより、油状の4-プロモメチル-3-フルオロピフェニル (8.30g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 4.57(2H, s), 7.30(1H, d, J=11.0Hz), 7.34-7.40(2H, m), 7.45(3H, m), 7.56(2H, d)。

<製造例 5 2; 3- [N- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

製造例 1 4 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.54g) と3-フルオロ-4-プロモメチルピフェニル (2.26g) から3- [N- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を2.68g得た。

<実施例 2 4 7; 6-エトキシカルボニル-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 9) の合成>

実施例 2 4 の方法に従い、3- [N- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.68g) から6-エトキシカルボニル-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 9) (1.34g) を得た。

[化合物 (3 0 9) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.65(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1 Hz), 5.46(2H, s), 6.79(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7

＜実施例 248；6-カルボキシ-1-〔（3-フルオロピフェニル-4-イル）メチル〕-2-メチルベンズイミダゾール（310）の合成＞

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1-〔(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール (1.34g) から6-カルボキシ-1-〔(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール (310) (1.15g) を得た。

〔化合物（310）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.59(3H, s), 5.64(2H, s), 7.03(1H, t, J=8.0Hz), 7.37(1H, t, J=7.3Hz), 7.42-7.48(3H, m), 7.56-7.68(4H, m), 7.79(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.11(1H, s), 12.7(1H, br s)。

＜実施例 249；6-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-1-〔（3-フル
オロピフェニル-4-イル）メチル〕-2-メチルベンズイミダゾール（311）
の合成＞

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-[(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール (0.390g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.351g)、1-ブタンスルホンアミド (0.297g)、ジアザビシクロウンデセン (0.329g) から 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール (311) (0.236g) を得た。

[化合物(311)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.84(3H, t), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.57(3H, s), 3.48(2H, m), 5.63(2H, s), 6.93(1H, t, J=8.1Hz), 7.37(1H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.60(1H, dd, J=1.7 及び 11.8Hz), 7.62-7.68(3H, m), 7.80(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.21(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, br s).

10/Nov/13 16:21:07

<実施例 250; 1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-メトキシエタン) スルホニルカルバモイル] -2-メチルベンズイミダゾール (312) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、(2-エトキシエタン) スルホンアミド (0.258g)、ジアザビシクロウンデセン (0.256g) から 1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-メトキシエタン) スルホニルカルバモイル] -2-メチルベンズイミダゾール (312) (0.149g) を得た。

[化合物 (312) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.87(3H, t, J=6.9Hz), 1.30(3H, t, J=8.0Hz), 2.89(2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.35(2H, m), 3.63-3.74(2H, m), 5.59(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.0Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.58-7.68(5H, m), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.88(1H, s)。

IR(Nujol) : 1681cm⁻¹。

mp : 78-81°C。

<実施例 251; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (313) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.323g)、1-ベンタンスルホンアミド (0.301g)、ジアザビシクロウンデセン (0.303g) から 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (313) (0.196g) を得た。

[化合物 (313) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.30(2H, m), 1.32-1.39(

5Hz), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.10(1H, s),
11.89(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682 cm^{-1} 。

mp : 213.2-214.6 $^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 2 5 2 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチル-6- [1-
[3- (メチルチオ) プロパン] スルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール
(3 1 4) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシー-1- (ビフェニル-4-イルメチル)
-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール
(0.272g)、1- [(3-メチルチオ) プロパン] スルホンアミド (0.285g)、
ジアザピシクロウンデセン (0.256g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -
2-エチル-6- [1- [3- (メチルチオ) プロパン] スルホニルカルバモイル]
ベンズイミダゾール (3 1 4) (0.178g) を得た。

[化合物 (3 1 4) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.91-1.99(2H, m), 1.97(3H, s),
2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 3.55-3.61(2H, m), 5.60(2H,
s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz),
7.60-7.66(4H, m), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 及び 8.5Hz),
8.24(1H, s), 11.98(1H, s)。

IR(Nujol) : 1671 cm^{-1} 。

mp : 89.9-91.2 $^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 2 5 3 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (1-ベン
タンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (3 1 5) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシー-1- (4-ビフェニルメチル) -2-
エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.2

256g) から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(315)(0.258g)を得た。

[化合物(315)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.87(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22-1.39(4H, m), 1.30(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.66-1.73(2H, m), 2.90(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.51(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.4Hz), 8.27(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 11.92(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} 。

mp : $175.3-178.4^\circ\text{C}$ 。

<実施例254 ; 6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール(316)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.258g)、1-ブタンスルホンアミド(0.217g)、シアザピシクロウンデセン(0.262g)から6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール(316)(0.253g)を得た。

[化合物(316)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.85(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.27(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.81(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.51(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.4Hz), 7.73(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 11.87(1H, s)。

IR(Nujol) : 1694cm^{-1} 。

メチル)ブタンスルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール (317) の合成>

実施例98の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、1-(3-メチル)ブタンスルホンアミド (0.254g)、ジアザビスクロウデセン (0.256g) から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-[1-(3-メチル)ブタンスルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール (317) (0.273g) を得た。

[化合物 (317) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.85(6H, d, J=6.5Hz), 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.62(2H, m), 1.63-1.70(1H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, t, J=7.9Hz), 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.66(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.27(1H, s), 11.95(1H, s)。

IR(Nujol): 1682cm⁻¹。

mp: 102.8-104.5°C。

<実施例256; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (318) の合成>

製造例14の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (1.525g) と塩化2,4-ジクロロベンジル (1.42g) から4-[N-(2,4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例24の方法で1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (318) (1.476g) に変換した。

[化合物 (318) の物性]

Hz), 5.38(2H, s), 6.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.16(1H, d, J=8.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.46(1H, s)。

<実施例 257; 5-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (319) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.465g) から 5-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (319) (1.195g) を得た。

[化合物 (319) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, d, J=2.2Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 258; 5-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (320) の合成>

実施例 98 の方法に従い、5-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.565g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.504g)、1-ブタンシルホンアミド (0.427g)、ジアザビシクロウンデセン (0.473g) から 5-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (320) (0.690g) を得た。

[化合物 (320) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.49(3H, s), 3.52(2H, m), 5.58(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.50(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H,

mp : 135.4-139.2°C。

<実施例 2 5 9 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (3 2 1) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、4-プロピオニルアミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (1.50g) と 4-ブロモメチルビフェニル (1.67g) から 4- [N- (4-ビフェニルメチル) プロピオニルアミノ] -3-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 2 4 の方法で 1- (4-ビフェニルメチル) -5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (3 2 1) (1.23g) に変換した。

[化合物 (3 2 1) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.45(3H, t, J=7.6Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, t), 7.55-7.51(4H, m), 7.97(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.52(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 2 6 0 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -5-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (3 2 2) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (4-ビフェニルメチル) -5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (1.00g) から 1- (4-ビフェニルメチル) -5-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (3 2 2) (0.870g) を得た。

[化合物 (3 2 2) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 5.57(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, m), 7.42(2H, t), 7.63-7.57(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 12.67(1H, br s)。

<実施例 2 6 1 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -5- (1-ブタンシルホニルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール (3 2 3) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (4-ビフェニルメチル) -5-カルボキシ-2-

64g)、1-ブタンスルホンアミド (0.308g)、ジアザビクロウンデセン (0.342g) から1-(4-ピフェニルメチル)-5-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール (323) (0.305g) を得た。

[化合物 (323) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.91(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, m), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.43(2H, t), 7.59-7.65(5H, m), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.24(1H, d, J=1.6Hz), 11.97(1H, br s)。

IR(Nujol): 1682cm⁻¹。

mp: 142.9-144.4°C。

<実施例 262; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-メトキシエタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (324) の合成>

実施例 98 の方法に従い、ベンズイミダゾール (0.513g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.464g)、2-メトキシエタンスルホンアミド (0.420g)、ジアザビクロウンデセン (0.438g) から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-メトキシエタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (324) (0.487g) を得た。

[化合物 (324) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.13(3H, s), 3.70-3.77(4H, m), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=7.4 及び 1.3Hz), 8.25(1H, s), 11.97(1H, s)。

IR(Nujol): 1684cm⁻¹。

mp: 94.6-97.2°C。

1-エチル-2-(4-ピフェニルメチル)-6-(2-メトキシエタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (324) の合成

4-プロピオニルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.534g)、炭酸カリウム (0.374g)、臭化4- (4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル (0.800g)、酢酸エチル (5ml)、水 (3ml) の混合物を75°Cで16時間攪拌した。有機層を濃縮して得られた残渣にエタノールと36%塩酸 (0.46g) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。炭酸カリウムを加えて中和した後、溶媒を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1- [4- (4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール (325) (0.228g) を得た。

[化合物 (325) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.32(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.05(2H, t, J=8.7Hz), 7.37(2H, m), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.02(1H, s)。

<実施例 264; 6-カルボキシ-2-エチル-1- [4- (4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール (326) の合成>

実施例 53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1- [4- (4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.225g) から6-カルボキシ-2-エチル-1- [4- (4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール (326) (0.175g) を得た。

[化合物 (326) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.89(2H, q, J=7.4Hz), 5.01(2H, s), 5.47(2H, s), 6.95(2H, d), 7.03(2H, d), 7.18(2H, t), 7.45(2H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 8.05(1H, s)。

実施例 265: 6-カルボキシ-2-エチル-1- [4- (4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール (326) の合成

ニウム塩 (327) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.171g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.137g)、プタンスルホンアミド (0.116g)、ジアサビシクロウンデセン (0.129g) から油状の6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾールを得た。これを酢酸エチルに溶解し、アンモニア水を加えた。析出した固体を濾別乾燥することにより、6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾールアンモニウム塩 (327) (0.140g) を得た。

[化合物 (327) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.83(3H, t), 1.25(3H, t), 1.35(2H, m), 1.61(2H, m), 2.84(2H, q), 3.27(2H, m), 5.01(2H, s), 5.42(2H, s), 6.95(2H, d, J=7.8Hz), 7.02(2H, d, J=7.8Hz), 7.17(2H, t), 7.44(2H, m), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.82(1H, d, J=8.1Hz), 8.12(1H, s)。

IR(Nujol) : 1614cm⁻¹

mp : 105-115°C。

<実施例 266 ; 1-[4-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (328) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-プロピオニルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (1.81g) と臭化4-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) ベンジル (3.18g) から1-[4-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (328) (2.01g) を得た。

[化合物 (328) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.83(3H, t), 1.25(3H, t), 1.35(2H, m), 1.61(2H, m), 2.84(2H, q), 3.27(2H, m), 5.01(2H, s), 5.42(2H, s), 6.95(2H, d, J=7.8Hz), 7.02(2H, d, J=7.8Hz), 7.17(2H, t), 7.44(2H, m), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.82(1H, d, J=8.1Hz), 8.12(1H, s)。

), 6.98(2H, m), 7.22(1H, dd, J=2.0 及び 8.3Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.02(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 267 ; 6-カルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール(329)の合成>

実施例 53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール(2.01g)から6-カルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール(329)(1.82g)を得た。

[化合物(329)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.28(3H, t), 2.88(2H, q), 5.05(2H, s), 5.47(2H, s), 6.96(2H, d), 7.04(2H, d), 7.39(1H, m), 7.68-7.59(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s)。

<実施例 268 ; 6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾールアンモニウム塩(330)の合成>

実施例 98の方法に従い、6-カルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール(0.500g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.356g)、ブタンスルホンアミド(0.301g)、ジアザビシクロウンデセン(0.334g)から油状の6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾールを得た。これを酢酸エチルに溶解し、アンモニア水を加えた。析出した固体を濾別乾燥することにより、6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾールアンモニウム塩(330)(0.51g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.82(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.31(2H, m), 1.54(2H, m), 2.84(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.07(2H, m), 5.05(2H, s), 5.41(2H, s), 6.95(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.00(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.68(1H, s), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, s)。

IR(Nujol) : 1540cm^{-1} 。

mp : 99.5-101.5°C。

<実施例 269 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -6- (n-ブチルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール (331) の合成>

実施例 15 の方法に従い、1- (4-ビフェニルメチル) -6-クロロカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.400g)、n-ブチルアミン (0.233g)、およびトリエチルアミン (0.215g) から 1- (4-ビフェニルメチル) -6- (n-ブチルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール (331) (0.295g) を得た。

[化合物 (331) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.95(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.37-1.48(2H, m), 1.45(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.57-1.63(2H, m), 2.90(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.46(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.42(2H, s), 6.16(1H, br s), 7.10(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.42(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48-7.57(5H, m), 7.87(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, s)。

IR(Nujol) : 1621cm^{-1} 。

mp : 170.5-173.0°C。

<実施例 270 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (チアゾール-2-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (332) の合成>

318g)、およびトリエチルアミン (0.215g) から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール (332) (0.179g)を得た。

[化合物 (332) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.48(3H, t, J=7.5Hz), 2.95(2H, q, J=7.5Hz), 5.41(2H, s), 6.94(1H, d, J=3.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.1Hz), 7.26(1H, d, J=3.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.4Hz), 7.39(2H, t, J=7.3Hz), 7.47-7.51(4H, m), 7.87(2H, s), 8.03(1H, s), 11.15(1H, s)。

IR(Nujol): 1652cm⁻¹。

mp: 225.5-227.7°C。

<実施例 271; 1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール (333) の合成>

実施例 98の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、2-アミノピリジン (0.158g)、ジアザビシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール (333) (0.116g)を得た。

[化合物 (333) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.47(3H, t, J=7.6Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.06(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.6Hz), 7.50-7.55(4H, m), 7.75(1H, t, J=7.9Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.30(1H, d, J=6.2Hz), 8.38(1H, d, J=8.4Hz), 8.62(1H, s)。

IR(Nujol): 1661cm⁻¹。

ンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (334) の合成>

実施例 15 の方法に従い、6-クロロカルボニル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-エチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.300g)、トリエチルアミン (0.181g)、n-ブチルアミン (0.196g) から6- (n-ブチルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (334) (0.156g) を得た。

[化合物 (334) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.43(2H, m), 1.55 1.62(2H, m), 2.56(3H, s), 3.46(2H, q, J=7.0Hz), 5.40(2H, s), 6.15(1H, br s), 6.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, s)。

IR(Nujol) : 1636cm⁻¹。

mp : 146.6-147.5°C。

<製造例 53 ; 3- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル) アミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (0.877g) と sec- (2, 4-ジクロロフェネチル) アミン (2.25g) のトルエン (5ml) 溶液を15時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル) アミノ] -4-ニトロ安息香酸の粗生成物を得た。これにエタノール (80ml) と97%硫酸 (3.0g) を加え、4.5時間加熱還流した。減圧下、エタノールを留去した後、クロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機層を乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、3- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル) アミノ]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.35(3H, t, J=7.1Hz), 1.64(3H, d, J=6.6Hz), 4.30(2H, q, J=7.1Hz), 5.16(1H, m), 7.18-7.31(4H, m), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, d, J=5Hz)。

<製造例 5 4 ; 4-アミノ-3-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル) アミノ] 安息香酸エチルの製造>

3-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル) アミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル (1.14g)、還元鉄 (1.60g)、エタノール (10ml) および酢酸 (5ml) の混合物を3時間加熱環流した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムと10%塩酸で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、4-アミノ-3-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル) アミノ] 安息香酸エチル (0.920g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.52(3H, d, J=6.7Hz), 3.56(1H, br s), 3.79(2H, br s), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 4.96(1H, q, J=6.7Hz), 6.68(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(1H, d, J=1.7Hz), 7.15(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.39-7.43(2H, m)。

<実施例 2 7 3 ; 1-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (3 3 5) の合成>

4-アミノ-3-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル) アミノ] 安息香酸エチル (0.900g) のピリジン (2.0ml) 溶液に、室温下で塩化アセチル (0.243g) を滴下した。さらに室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルと過剰の10%塩酸を加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、1-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.335g) を得た。

ール (20ml) に溶かし、36%塩酸 (0.4ml) を加えて2時間加熱環流した。炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製することにより、1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (335) (0.700g) を得た。

[化合物 (335) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.01(3H, d, J=7.2Hz), 2.63(3H, s), 4.29-4.40(2H, m), 5.89(1H, q, J=7.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.2 及び 8.4 Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.52(1H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, s), 7.91(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz)。

<実施例 274; 6-カルボキシ-1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (336) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.690g) から6-カルボキシ-1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (336) (0.447g) を得た。

[化合物 (336) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.88(3H, d, J=6.8Hz), 2.57(3H, s), 6.01(1H, q), 7.55(1H, d), 7.60-7.67(3H, m), 7.71(1H, d), 7.89(1H, d), 12.65(1H, br s)

<実施例 275; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (337) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (0.427g) から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (337) (0.427g) を得た。

デセン (0.386g) から 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (337) (g) を得た。

[化合物 (337) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.34(2H, m), 1.57(2H, m), 1.89(3H, d, J=7.0Hz), 2.49(3H, s), 3.07(2H, m), 5.954(1H, q, J=7.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, dd, J=2.1 及び 8.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.74-7.79(3H, m)。

<実施例 276; 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (フェニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (338) の合成>

実施例 15 の方法に従い、1- (4-ビフェニルメチル) -6-クロロカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.300g)、トリエチルアミン (0.243g)、アニリン (0.224g) から 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (フェニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (338) (0.195g) を得た。

[化合物 (338) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.47(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.44(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.14(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.38(3H, m), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.51-7.54(4H, m), 7.63(2H, d, J=7.8Hz), 7.69(1H, dd, J=8.4 及び 1.6Hz), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, br s), 7.97(1H, d, J=1.5Hz)。

IR(Nujol): 1647cm⁻¹。

mp: 171.7-172.1°C。

<実施例 277; 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (339) の合

チルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール (0.170g)、ジアザピシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (339) (0.234g) を得た。

[化合物 (339) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 5.53(2H, s), 7.07(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, t, J=7.5Hz), 7.40(2H, t, J=7.3Hz), 7.52(4H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=8.5Hz), 8.08(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 8.34(1H, d, J=1.2Hz), 7.60(1H, s), 12.26(1H, s)。

IR(Nujol) : 1654cm⁻¹。

mp : 230.1-233.4°C。

<実施例 278 ; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(テトラゾール-5-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (340) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、5-アミノテトラゾール (0.143g)、ジアザピシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(テトラゾール-5-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (340) (0.135g) を得た。

[化合物 (340) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.32(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.61(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.98(1H, d, J=8.6Hz), 8.46(1H, s), 12.30(1H, s), 15.95(1H, s)。

<実施例 279 ; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1, 3, 4-トリアゾール-3-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール(341)の合成>

実施例 98の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.272g)、3-アミノ-1, 3, 4-トリアゾール(0.141g)、ジアザビシクロウンデセン(0.256g)から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1, 3, 4-トリアゾール-3-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール(341)(0.224g)を得た。

[化合物(341)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.33(3H, t, J=7.4Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.63(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(4H, m), 7.78(1H, d, J=7.4Hz), 7.83(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.17(1H, s), 8.77(2H, s), 12.04(1H, s)。

IR(Nujol) : 1675cm⁻¹。

mp : 263.4-266.2°C。

<実施例 280 ; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1, 3, 4-トリアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール(342)の合成>

実施例 98の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.272g)、2-アミノ-1, 3, 4-トリアゾール(0.141g)、ジアザビシクロウンデセン(0.256g)から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1, 3, 4-トリアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール(342)(0.215g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.31(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.92(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 7.23(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.66(4H, m), 7.72(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 7.95(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.43(1H, s), 11.85(1H, s), 13.57(1H, s)。

IR(Nujol) : 1659cm^{-1} 。

mp : 306.0°C (分解)。

<実施例 281 ; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(3-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(343)の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、3-アミノピリジン (0.158g)、ジアザビスクロウンデセン (0.256g) から 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(3-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール (343) (0.229g) を得た。

[化合物 (343) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.47(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.93(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.29-7.36(2H, m), 7.42(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.53(4H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.38(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 8.68(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

IR(Nujol) : 1644cm^{-1} 。

mp : $124.4-125.6^\circ\text{C}$ 。

<実施例 282 ; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(344)の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-

) から1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- (2-ビリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール (344) (0.152g) を得た。

[化合物 (344) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.59(3H, s), 5.43(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.06-7.10(2H, m), 7.50(1H, d, J=2.1Hz), 7.77(1H, dt, J=7.8 及び 1.9Hz), 7.83(2H, s), 7.88(1H, s), 8.30(1H, d, J=3.7Hz), 8.39(1H, d, J=8.3Hz), 8.78(1H, s)。

IR(Nujol) : 1666cm⁻¹。

mp : 157.4-159.2°C。

<実施例 283 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (4-ビリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール (345) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1- (4-ビフェニルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g) 、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g) 、4-アミノピリジン (0.158g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.256g) から1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (4-ビリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール (345) (0.153g) を得た。

[化合物 (345) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.48(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.50-7.60(6H, m), 7.691(1H, d, J=7.8Hz), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 7.95(1H, s), 7.99(1H, br s), 8.54(2H, dd, J=1.5 及び 4.7Hz)。

IR(Nujol) : 1663cm⁻¹。

mp : 123.8-124.7°C。

<製造例 55 ; N- (1-ブタンシルホニル) -4-アセチルアミノ-3-

)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (9.40g)、1-ブタンスルホンアミド (7.92g) およびジアザピクロウンデセン (8.83g) からN-(1-ブタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミド (10.75g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.12(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.83(1H, d, J=8.6Hz), 8.21(1H, dd, J=8.6 及び 2.1Hz), 8.54(1H, d, J=2.2Hz), 10.56(1H, s), 12.32(1H, s)。

<製造例 56 ; N-(1-ブタンスルホニル)-3-アミノ-4-アセチルアミノベンズアミドの製造>

製造例 29 の方法に従い、N-(1-ブタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミド (10.75g) からN-(1-ブタンスルホニル)-3-アミノ-4-アセチルアミノベンズアミド (3.04g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.33-1.43(2H, m), 1.59-1.67(2H, m), 2.07(3H, s), 3.37-3.43(2H, t), 5.12(2H, br s), 7.13(1H, dd, J=8.2 及び 2.0Hz), 7.28(1H, d, J=1.9Hz), 7.40(1H, d, J=8.3Hz), 9.09(1H, s)。

<製造例 57 ; N-(1-ブタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-[4-(2-ピリジル)ベンジルアミノ]ベンズアミドの製造>

製造例 32 の方法に従い、N-(1-ブタンスルホニル)-3-アミノ-4-アセチルアミノベンズアミド (0.400g) と2-[4-(4-ブロムメチル)フェニル]ピリジン (0.477g) からN-(1-ブタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-[4-(2-ピリジル)ベンジルアミノ]ベンズアミドの粗生成物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

実施例 183 の方法に従い、上記の N-（1-ブタンスルホニル）-4-アセチルアミノ-3-〔4-（2-ピリジル）ベンジルアミノ〕ベンズアミドの粗生成物から 6-（1-ブタンスルホニルカルボモイル）-1-〔4-（2-ピリジル）ベンジル〕-2-メチルベンズイミダゾール（346）（0.330g）を得た。

〔化合物（346）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 , δ ）：0.82(3H, t), 1.37-1.46(2H, m), 1.54-1.61(2H, m), 2.54(3H, s), 3.10(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.57(2H, s), 7.19(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33(1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82-7.87(2H, m), 7.90(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.01-8.04(3H, m), 8.63(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$).

IR(Nujol) : 1722cm^{-1} .

mp : $292.4-298.4^\circ\text{C}$.

<実施例 285 ; 5-クロロスルホニル-1-（2, 4-ジクロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（347）および 6-クロロスルホニル-1-（2, 4-ジクロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（348）の合成>

氷浴下、クロロスルホン酸（20ml）に 1-（2, 4-ジクロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（4.00g）を加え、室温で 24 時間、 80°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、析出したガム状の固体を濾別することにより 5-クロロスルホニル-1-（2, 4-ジクロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（347）と 6-クロロスルホニル-1-（2, 4-ジクロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（348）の混合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例 286 ; 5-アミノスルホニル-1-（2, 4-ジクロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（349）および 6-アミノスルホニル-1-

実施例 285 で得られた 5-クロロスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールと 6-クロロスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの混合物は、直ちに 25% アンモニア水(100ml)で室温下 1 時間処理した。固体を濾別することにより、5-アミノスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (349) と 6-アミノスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (350) の 1/1 混合物 (2.68g) を得た。

[化合物 (349) と化合物 (350) の混合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 2.52(3/2H, s), 2.54(3/2H, s), 5.54(2H, s), 6.55(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.52(1H, s), 7.65-7.78(2H, m), 7.82(1/2H, s), 8.11(1/2H, s)。

<実施例 287; 6-(n-バレリルアミノスルホニル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (351) および 5-(n-バレリルアミノスルホニル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (352) の合成>

5-アミノスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールと 6-アミノスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの 1/1 混合物 (0.500g) にクロロホルム (1ml)、トリエチルアミン (0.56ml)、塩化 n-バレリル (0.326g) を加え、室温で 48 時間攪拌した。水を加え、反応を停止し、クロロホルム抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール=95/5) で精製することにより、5-(n-バレリルアミノスルホニル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールと 6-(n-バレリルアミノスルホニル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-

製することにより、6-(*n*-バレリルアミノスルホニル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(351)(0.95g)および5-(*n*-バレリルアミノスルホニル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(352)(0.45g)を得た。

[化合物(351)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 0.74(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.09(2H, m), 1.31(2H, m), 2.10(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.53(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.67-7.77(3H, m), 7.93(1H, s)。

IR(KBr): 1726cm^{-1} 。

mp: 207.5-210.0°C。

Mass(FD): m/e 454($M+1$)。

[化合物(352)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 0.75(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.11(2H, m), 1.34(2H, m), 2.13(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.2$ 及び 8.4Hz), 7.57(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.6Hz), 7.73(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)。

IR(KBr): 1706cm^{-1} 。

mp: 213.0-216.0°C。

<実施例288; 2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾールの合成>

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー 1993, 36, 4040-4051に記載の方法に従い、4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルから4-アセチルアミノ-5-アミノ-3-メチル安息香酸メチルを得た。つづいて酢酸中で2時間加熱還流することにより2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニ

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.55(3\text{H}, \text{s}), 2.62(3\text{H}, \text{s}), 3.91(3\text{H}, \text{s}), 7.74(1\text{H}, \text{s}), 8.07(1\text{H}, \text{s}), 10.65(1\text{H}, \text{br s})$ 。

<実施例 289 ; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール (353) の合成>

2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.900g)、塩化 2,4-ジクロロベンジル (1.20g)、ヨウ化ナトリウム (0.200g)、炭酸カリウム (0.610g) および N,N-ジメチルホルムアミド (4ml) の混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。有機溶媒を減圧留去したのち、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサンを加えて結晶化した。結晶を濾別、乾燥することにより 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール (353) (1.08g) を得た。

[化合物 (353) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.58(3\text{H}, \text{s}), 2.71(3\text{H}, \text{s}), 3.90(3\text{H}, \text{s}), 5.39(2\text{H}, \text{s}), 6.30(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.07(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 及び } 2.0\text{Hz}), 7.49(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{s}), 7.81(1\text{H}, \text{s})$ 。

<実施例 290 ; 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチルベンズイミダゾール (354) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.510g) から 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチルベンズイミダゾール (354) (0.435g) を得た。

[化合物 (354) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta) : 2.51(3\text{H}, \text{s}), 2.55(3\text{H}, \text{s}), 5.57(2\text{H}, \text{s}), 6.49(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.31(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 及び } 2.2\text{Hz}), 7.62(1\text{H}, \text{s}), 7.72(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz})$ 。

4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジメチルベンズイミダゾール(355)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジメチルベンズイミダゾール(0.417g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.290g)、1-ブタンスルホンアミド(0.246g)およびジアザビスクロウンデセン(0.273g)から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジメチルベンズイミダゾール(355)(0.468g)を得た。

[化合物(355)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.64(2H, m), 2.49(3H, s), 2.56(3H, s), 3.48(2H, t), 5.55(2H, s), 6.40(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.1及び8.4Hz), 7.64(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.90(1H, s), 11.79(1H, br s)。

IR(Nujol): 1682cm⁻¹。

mp: 180.0-181.5°C。

<製造例58; 4-フェノキシベンジルアルコールの製造>

4-フェノキシベンズアルデヒド(4.96g)のエタノール(20ml)溶液にナトリウムボロハイドライド(0.48g)を添加し、室温で1.5時間攪拌した。濃縮後、トーチルメチルエーテルと水を添加し抽出した。有機層を濃縮して、4-フェノキシベンジルアルコール(4.84g)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 4.67(2H, d, J=5.7Hz), 6.99-7.01(4H, m), 7.10(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.35(4H, m)。

<製造例59; 塩化4-フェノキシベンジルの製造>

4-フェノキシベンジルアルコール(4.84g)を塩化

機層を濃縮して、塩化 4-フェノキシベンジル (4.31g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 4.58(2H, s), 6.96-7.03(4H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.32-7.37(4H, m)。

<実施例 292 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール (356) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.56g)、炭酸ナトリウム (0.33g)、ヨウ化ナトリウム (0.12g)、塩化 4-フェノキシベンジル (0.66g) から 4-アセチルアミノ-3-[(4-フェノキシ)ベンジルアミノ]安息香酸エチル (0.49g) を得た。つづいてこのものを 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール (356) (0.44g) に変換した。

[4-アセチルアミノ-3-[(4-フェノキシ)ベンジルアミノ]安息香酸エチルの物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.04(3H, s), 4.18(1H, br s), 4.31-4.36(4H, m), 6.98-7.02(4H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.27-7.51(8H, m)。

[化合物 (356) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.35(2H, s), 6.92-6.95(2H, m), 6.97-7.00(2H, m), 7.02(2H, d, J=8.7Hz), 7.09-7.13(1H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 293 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール (357) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-

g)を得た。

[化合物(357)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.57(3H, s), 5.54(2H, s), 6.95-6.97(4H, m), 7.09-7.13(3H, m), 7.33-7.37(2H, m), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, br s)。

<実施例294; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール(358)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール(0.36g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.24g)、1-ブタンスルホンアミド(0.21g)およびジアザビスクロウンデセン(0.23g)から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール(358)(0.19g)を得た。

[化合物(358)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.54(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.51(2H, s), 6.96-6.98(4H, m), 7.11(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.34-7.37(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5及び8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.92(1H, br s)。

IR(Nujol): 1632cm⁻¹。

mp: 183.4-184.4°C。

<実施例295; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール(359)の合成>

実施例263の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル(0.600g)、炭酸カリウム(0.450g)、ヨウ化ナトリウム(0.122g)および2-

のものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例 296 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール (360) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール (0.656g) から 6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール (360) (0.532g) を得た。

[化合物 (360) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.56(3H, s), 5.56(2H, s), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.28(1H, dd, J=5.0 及び 7.1Hz), 7.45(1H, d, J=8.3Hz), 7.74-7.79(2H, m), 7.95(1H, s), 8.48(1H, d, J=8.5Hz)。

<実施例 297 ; 1-(ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール (361) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール (0.500g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.394g)、1-ブタンスルホンアミド (0.334g) およびジアザピクロウンデセン (0.370g) から 1-(ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール (361) (0.142g) を得た。

[化合物 (361) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.36(2H, m), 1.52-1.58(2H, m), 2.55(3H, s), 3.06(2H, t, J=7.9Hz), 5.56(2H, s), 7.17(1H, d, J=7.8Hz), 7.29(1H, dd, J=4.2 及び 7.3Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 7.96(1H, s), 8.50(1H, d, J=4.7Hz)

<実施例 298 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール (362) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.67g)、炭酸ナトリウム (0.39g)、ヨウ化ナトリウム (0.14g)、臭化 4-ニトロベンジル (0.78g) から 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール (362) (0.51g) を得た。

[化合物 (362) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz)。

<実施例 299 ; 1-(4-アミノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (363) の合成>

1-(4-ニトロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.50g)、還元鉄 (0.47g) にエタノール (6ml)、酢酸 (0.8ml) を添加し 4.5 時間還流した。水、酢酸エチルを添加し抽出した。有機層を水洗、乾燥後減圧下で濃縮して、1-(4-アミノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (363) (0.46g) を得た。

2), 5.25(2H, s), 6.61(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, d, J=8.3Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz).

<実施例 300 ; 1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(364)の合成>

1-(4-アミノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(0.45g)、ピリジン(0.15g)のクロロホルム(8ml)溶液に、塩化ベンゾイル(0.25g)のクロロホルム(4ml)溶液を添加し、室温で16時間攪拌した。水添加後、クロロホルム抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(364)(0.33g)を得た。

[化合物(364)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 7.06(2H, d, J=8.5Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.84-7.86(2H, m), 7.89(1H, br s), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.03(1H, s).

<実施例 301 ; 1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(365)の合成>

実施例 53の方法に従い、1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(0.31g)から1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(365)(0.28g)を得た。

[化合物(365)の合成]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.58(3H, s), 5.52(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.48-7.52(2H, m), 7.54-7.58(1H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.

Hz), 7.76(1H, s).

<実施例 302 ; 1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(366)の合成>

実施例 98の方法に従い、1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.26g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.17g)、1-ブタンスルホンアミド(0.14g)およびジアザビスクロウンデセン(0.16g)から1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(366)(0.14g)を得た。

[化合物(366)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.50(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, t, J=7.5Hz), 7.55-7.59(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.24(1H, d, J=1.3Hz), 10.27(1H, s), 11.92(1H, br s).

IR(Nujol): 1693cm⁻¹.

mp: 267.5-268.1°C.

<実施例 303 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[(4-(2-フェニルエチル)ベンジル)ベンズイミダゾール(367)の合成>

実施例 263の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル(0.405g)、炭酸カリウム(0.253g)、ヨウ化ナトリウム(0.082g)および4-クロロメチルスチルベン(0.500g)から6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[(4-(2-フェニルエチル)ベンジル)ベンズイミダゾール(367)(0.320g)を得た。

z), 5.38(2H, s), 7.01-7.09(4H, m), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.35(2H, t, J=7.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, d, J=7.5Hz), 7.73(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.30(1H, d, J=1.2Hz).

<実施例304; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]ベンズイミダゾール(368)の合成>

6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]ベンズイミダゾール(0.320g)のエタノール(10ml)溶液に窒素雰囲気下で5%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下で23時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮することにより6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]ベンズイミダゾール(368)を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例305; 6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]ベンズイミダゾール(369)の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]ベンズイミダゾール(0.283g)から6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]ベンズイミダゾール(369)(0.242g)を得た。

[化合物(369)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.56(3H, s), 2.82(4H, s), 5.51(2H, s), 7.02(2H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.27(7H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.04(1H, s), 12.72(1H, s).

<実施例306; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]ベンズイミダゾール(370)の合成>

ジイミダゾール (1.214g)、1-ブタンスルホンアミド (0.167g) およびジアザビシクロウンデセン (0.185g) から 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル- [4- (2-フェニルエチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (370) (0.249g) を得た。

[化合物 (370) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 2.83(4H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.49(2H, s), 7.04(2H, d, J=8.0Hz), 7.12-7.25(7H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.22(1H, d, J=1.3Hz), 11.92(1H, s).

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹.

mp : 95.4-99.0°C.

<製造例 60 ; 臭化 4-ベンゾイルベンジルの製造>

製造例 48 の方法に従い、4-メチルベンゾフェノン (3.92g)、N-ブロモスクシンイミド (4.28g) および 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0.40g) から臭化 4-ベンゾイルベンジル (5.28g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCI₃, δ) : 4.54(2H, s), 7.47-7.52(4H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.77-7.82(4H, m).

<実施例 307 ; 1- [(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (371) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.56g)、炭酸ナトリウム (0.33g)、ヨウ化ナトリウム (0.11g)、臭化 4-ベンゾイルベンジル (0.83g) から 1- [(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (371) (0.70g) を得た。

z), 5.47(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.48(2H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.74-7.77(5H, m), 7.99-8.02(2H, m).

<実施例 308; 1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (372) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル]-2-メチルベンズイミダゾール (0.68g) から 1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (372) (0.55g) を得た。

[化合物 (372) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.57(3H, s), 5.71(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.2Hz), 7.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.68-7.72(4H, m), 7.80(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.08(1H, d, J=1.1Hz), 12.72(1H, br s).

<実施例 309; 1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-(1-ブタンスルホンルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (373) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.52g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.34g)、1-ブタンスルホンアミド (0.29g) およびジアザビスクロウンデセン (0.32g) から 1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-(1-ブタンスルホンルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (373) (0.13g) を得た。

[化合物 (373) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.66(2H, m), 2.54(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 5.67(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.51-7.55(2H, m), 7.63-7.73(6H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.21(1H

mp : 111.0–112.4°C.

Mass(FAB) : m/e 490(M+1).

<実施例 310 ; 6-カルボキシ-2-メチル- [4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (374) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.500g) から 6-カルボキシ-2-メチル- [4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (374) (0.237g) を得た。

[化合物 (374) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.59(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.2Hz), 7.21(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(4H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s).

<実施例 311 ; 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-メチル-[4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (375) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-[4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.237g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.209g)、1-ブタンシルホニアミド (0.176g) およびジアザビシクロウンデセン (0.195g) から 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-メチル-[4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (375) (0.239g) を得た。

[化合物 (375) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(

d, J=7.3Hz), 7.58(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, s), 11.93(1H, brs).

IR(Nujol) : 1680 cm^{-1} .

mp : 140.3–143.4°C.

<実施例 312 ; 1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (376) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.480g)、炭酸ナトリウム (0.274g)、ヨウ化ナトリウム (0.097g)、2-ブロモメチルジベンゾフラン (0.56g) から 1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (376) (0.47g) を得た。

[化合物 (376) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 5.54(2H, s), 7.19(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.6Hz), 7.43–7.59(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, d, J=7.1Hz), 8.00(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz).

<実施例 313 ; 6-カルボキシ-1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール (377) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.46g) から 6-カルボキシ-1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール (377) (0.336g) を得た。

[化合物 (377) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.63(3H, s), 5.71(2H, s), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, t), 7.61–7.68(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.3Hz),

ンスルホニルカルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール (378) の合成
>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.255g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.197g)、1-ブタンスルホンアミド (0.167g) およびジアザピシクロウンデセン (0.185g) から 1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル) - 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール (378) (0.249g) を得た。

[化合物 (378) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.36(2H, m), 1.65(2H, m), 2.60(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.69(2H, s), 7.29(1H, dd, J=1.96 及び 8.7Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.63-7.68(3H, m), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.4Hz), 8.94(1H, d, J=7.1Hz), 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 12.70(1H, br s).

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 224.1-229.8°C.

<製造例 61; N-1-ブタンスルホニル-3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

製造例 28 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸 (5.15g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (5.59g)、1-ブタンスルホンアミド (4.73g) およびジアザピシクロウンデセン (5.25g) から N-1-ブタンスルホニル-3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミド (6.30g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.07(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.69(2H, s), 7.29(1H, dd, J=1.96 及び 8.7Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.63-7.68(3H, m), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.4Hz), 8.94(1H, d, J=7.1Hz), 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 12.70(1H, br s).

<製造例 6 2 ; N-1-ブタンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

N-1-ブタンスルホニル-3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミド (6.30g)、10%水酸化ナトリウム水溶液、エタノール (300ml) および水 (200ml) の混合物を室温で4時間つづいて50°Cで3時間攪拌した。約1/2容まで溶媒を留去した後、10%塩酸でpH2に調整した。析出した結晶を集め、減圧乾燥することによりN-1-ブタンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド (5.22g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.66(2H, m), 3.49(2H, m), 6.99(1H, dd, J=1.8 及び 9.0Hz), 7.49(1H, d, J=1.8Hz), 7.55(2H, br s), 8.04(1H, d, J=9.0Hz), 12.28(1H, br s).

<製造例 6 3 ; N-1-ブタンスルホニル-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミドの製造>

N-1-ブタンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド (1.10g)、ヨウ化ナトリウム (0.273g)、炭酸カリウム (1.54g) および塩化2, 4-ジクロロベンジル (2.17g) のメタノール溶液 (10ml) 溶液を60°Cで24時間攪拌した。さらに塩化2, 4-ジクロロベンジル (2.00g) を加え、60°Cで36時間加熱した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層にN-1-ブタンスルホニル-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミドを抽出した。有機層を濃縮することによりN-1-ブタンスルホニル-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミド (0.885g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.29(2H, m), 1.49(2H, m), 2.

), 8.57(1H, t).

<製造例 64 ; N-1-ブタンスルホニル-4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ベンズアミドの製造>

ハイドロサルファイトナトリウム (1.32g)、エタノール (1ml)、テトラヒドロフラン (1ml) および水 (1ml) の混合物に N-1-ブタンスルホニル-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミド (0.505g) を室温で加えた。40分加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて析出した固体を集め乾燥した。さらにこれをメタノール (10ml) と水 (3ml) の混合溶液で洗浄し、乾燥することにより N-1-ブタンスルホニル-4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ベンズアミド (0.220g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.45(2H, m), 1.83(2H, m), 3.57(2H, m), 5.45(2H, s), 6.36(1H, d, J=8.2Hz), 7.11(1H, d, J=8.3Hz), 7.51(1H, s), 7.75(1H, d), 7.79(1H, d), 7.88(1H, s).

<実施例 315 ; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール (379) の合成>

N-1-ブタンスルホニル-4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ベンズアミド (0.220mg)、テトラメトキシメタン (0.3ml) および酢酸 (2.0ml) の混合物を 60°C で 4 時間攪拌した。酢酸を減圧留去し、クロロホルムと水から抽出した。クロロホルム層を濃縮して得られた残渣にメタノール (4.0ml) と 36%塩酸 (4滴) を加え、60°C で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を水洗、乾燥することにより 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール (379) (0.207g) を得た。

4.0(2H, m), 5.08(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.3Hz), 7.11(1H, d, J=8.2Hz), 7.36(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.58(1H, s), 7.68-7.73(2H, m), 11.47(1H, br s), 11.77(1H, br s).

IR(Nujol) : 1689cm⁻¹.

mp : 254-256°C.

Mass(FD) : m/e 455(M).

<実施例 3 1 6 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール (3 8 0) の合成>

実施例 2 6 3 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (2.22g)、炭酸ナトリウム (1.27g)、ヨウ化ナトリウム (0.45g) および 2-プロモメチルキノリン (2.28g) から 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール (3 8 0) (0.87g) を得た。

[化合物 (3 8 0) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 5.85(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, m), 7.78(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, d, J=8.0Hz), 8.14(1H, s), 8.36(1H, d, J=8.5Hz).

<実施例 3 1 7 ; 6-カルボキシ-2-メチル-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール (3 8 1) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール (0.85g) から 6-カルボキシ-2-メチル-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール (3 8 1) (0.46g) を得た。

[化合物 (3 8 1) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.62(3H, s), 5.83(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.

, J=8.5Hz).

<実施例 318 ; 6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(382)の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシー-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(0.222g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.195g)、1-ブタンスルホンアミド(0.165g)およびジアザビシクロウンデセン(0.183g)から6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(382)(0.088g)を得た。

[化合物(382)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.64(2H, m), 2.61(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.4Hz), 5.82(2H, s), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, t, J=7.6Hz), 7.78(1H, m), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.95(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, s), 8.37(1H, d, J=8.5Hz), 11.86(1H, brs).

IR(Nujol): 1684cm⁻¹.

mp: 185.5-187.5°C.

<製造例 65 ; 4-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例 63 の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチル(1.40g)およびハイドロサルファイトナトリウム(4.50g)から4-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)安息香酸エチルの粗生成物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例 319 ; 1-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール(383)の合成>

g) から 1-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (383) (0.400g) を得た。

[化合物 (383) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 5.12(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, d, J=8.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.51(1H, s), 7.67-7.72(2H, m), 11.37(1H, br s)

<実施例 320 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (384) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.87g)、炭酸ナトリウム (0.53g)、ヨウ化ナトリウム (0.18g) および 4-プロモ-3-プロモメチルイソキノリン (0.87g) から 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (384) (0.30g) を得た。

[化合物 (384) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 2.59(3H, s), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 5.93(2H, s), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.75-7.80(2H, m), 7.99(1H, m), 8.03(1H, s), 8.13(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=8.5Hz), 9.12(1H, s).

<実施例 321 ; 6-カルボキシ-2-メチル-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (385) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (0.290g) から 6-カルボキシ-2-メチル-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (385) (0.118g) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例 322 ; 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-メチル-

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (0.111g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.097g)、1-ブタンスルホンアミド (0.082g) およびジアザピシクロウンデセン (0.091g) から 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (386) (0.075g) を得た。

[化合物 (386) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.35(2H, m), 1.62(2H, m), 2.54(3H, s), 3.46(2H, t, J=7.5Hz), 5.91(2H, s), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.76(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz), 7.79(1H, t, J=7.6Hz), 8.00(1H, t, J=7.9Hz), 8.08(1H, t, J=1.1Hz), 8.13(1H, d, J=8.2Hz), 8.24(1H, d, J=8.5Hz), 9.11(1H, s), 11.81(1H, brs).

IR(Nujol) : 1678cm⁻¹.

mp : 258-259°C.

Mass(FAB) : m/e 515, 517(M+1).

本発明の化合物の中から代表的化合物を選んで薬理学的性質を試験した。

<試験例 1 ; 3T3-L細胞 (前脂肪細胞) によるトリグリセリド (TG) 蓄積促進作用>

試験化合物

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール

使用機器

1. 遠心機 : トミー (TOMY) LC-122

2. インキュベーター : ESPEC BNA-121D

3. ミキサー : 自動ミキサ (Automatic Labe-Mixer)

5. 分光光度計：島津紫外可視分光光度計 UV-160A
6. 24穴プレート：岩城ガラスコーニング (IWAKI GLASS CORNING)

使用試薬

1. 培地：ダルベッコ 最少必要培地 (MEM) + 5% 牛胎児血清 (FCS)
2. PBS (-)：下記の組成の溶液

NaCl	0.8 g/l
KCl	0.2
Na ₂ HPO ₄	1.15
KH ₂ PO ₄	0.2
3. EDTA-トリプシン溶液：0.02% EDTA + 0.25% トリプシン/PBS (-)
4. デキサメタゾン：シグマ (SIGMA) 製
5. IBMX (3-イソブチル-1-メチルキサンチン)：シグマ製
6. インシュリン：シグマ製
7. DMSO (ジメチルスルホキシド)：和光純薬製
8. TG測定用キット
トリグリセライド-テストワコー (アセチル-アセトン法)：和光純薬製
9. 0.1N NaOH 溶液：1N NaOH 溶液を蒸留水で10倍希釈する
10. バイオラッドタンパク質定量 (Bio-Rad Protein Assay) 試薬：バイオラッド (BIO-RAD) 製
11. 牛アルブミン (Albumin, Bovine)：シグマ製。

試験方法

3T3-L1細胞の調製

F75フラスコ中で、稠密 (confluent) 状態直前の3T3-L1細胞を用意した。培

pmで5分間遠心し、細胞を沈澱させて、上清を除いた。細胞を20mlの培地に再懸濁し、細胞数をカウントした。細胞が 6×10^4 細胞/mlになるように調製し、24穴プレートに1mlずつ分注した。この状態で、2日間インキュベーター（37°C、5% O_2 ）中で培養した。

デキサメタゾンおよびIBMXの調製と添加

DMSOにて、1 mM デキサメタゾン + 500 mM IBMX溶液を調製した。さらに、その溶液を培地で、1000倍希釈し、1 μ M デキサメタゾン + 0.5 mM IBMX溶液を調製した。同時にDMSOを培地で希釈し、0.1% DMSO溶液も調製した。

次に、インキュベーターから培養3T3-L1細胞が入った24穴プレートを取り出し、検鏡にて細胞が稠密になったことを確認し、培地を吸引して除いた。そして、24穴プレート中の2穴には、0.1% DMSO溶液を1 ml/穴入れ、残りの22穴に1 μ M デキサメタゾン + 0.5 mM IBMX溶液を1 ml/穴入れた。この状態で、1日間インキュベーター（37°C、5% CO_2 ）中で培養した。

被験薬剤およびインスリンの調製と添加

被験薬剤は、DMSOにて 1×10^{-2} 、 1×10^{-3} 、 1×10^{-4} Mに希釈し、それぞれを500倍希釈し、 2×10^{-5} 、 2×10^{-6} 、 2×10^{-7} Mに調製した。同時に0.2% DMSO溶液も調製した。インスリンは、予め100 μ M（0.2%牛血清アルブミン（BSA）および3 mM HCl中）に調製し、-80°Cで保存しておいたものを自然解凍し、培地にて50000倍希釈し、2 nMに調製した。

次に、前日にデキサメタゾンとIBMXを添加した24穴プレートを、インキュベーターから取り出し、検鏡にて細胞がデキサメタゾンとIBMXの添加で形態変化していることを確認した後に、培地を吸引して除いた。そして、前日に0.1% DMSO溶液を入れた2穴に0.2% DMSO溶液を500 μ l/穴と培地を入れた。（これは、そのときの細胞の状態をチェックするのに必要である。）残りの22穴（デキサメタゾン +

IBMX溶液、 1×10^{-2} 、 1×10^{-3} 、 1×10^{-4} Mの被験薬剤、 2×10^{-5} 、 2×10^{-6} 、 2×10^{-7} Mの被験薬剤、0.2% DMSO溶液、2 nMインスリン）に、

間インキュベーター（37°C、5%CO₂）中で培養した。

トリグリセリド（TG）とプロテイン（Protein）の測定

被験薬剤とインスリン溶液添加の4～5日後、インキュベーターから24穴プレートを取り出し、プレートを傾けて培地を捨てた後、残りの培地はベーパータオルに吸い込ませて培地を完全に取り除いた。そのあと、イソプロピルアルコールにて2回抽出を行ない、TG測定用キット（アセチルアセトン法）を用いて、TGを測定した（測定波長：410nm）。続いて、イソプロピルアルコールで抽出し終わったプレートは、アルコールを完全にとばした後に0.1N NaOH溶液400μl／穴を入れて、30分間室温で放置して細胞を溶かした。そして、この溶液を50μlずつ、チューブにサンプリングした。さらに、そのチューブにバイオラドタンパク定量試薬を蒸留水で5倍希釈した溶液を2.5mlずつ加え、よく攪拌し、分光光度計にてプロテイン（測定波長：595nm）を測定した。

結果

対照化合物ピオグリタゾン（Pioglitazone） 1×10^{-5} MのTG蓄積促進作用を100%、薬剤（－）でインスリン（＋）を0%として試験化合物のTG蓄積促進作用（%）を求めた。結果を以下の表1に示す。

表 1

濃度 (M)	TG蓄積促進作用 (%)
1×10^{-5}	38.2%

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール(177)

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(163)

1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(172)

使用動物

C57BL/KsJ-db^m db+/db+, C57BL/KsJ-db^m +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2~3週間の馴化期間の後実験に用いた。

薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌(CE-2、日本クレア)に混合した。混合比はマウスの摂餌量に合わせて、100mg/kgで0.1%、30mg/kgで0.03%、10mg/kgで0.01%の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった(実験期間は8週齢~10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ(Chase Heparinized Capillary Tubes)を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO₂ガスにより屠殺した。

測定法

血糖値: 血糖測定機(血糖測定機)を用いて測定した。

血漿インスリン濃度: 放射免疫法を用いて測定した。

血糖値

度の測定には10～15 μ lの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法（トリグリセリドG-テストワコー）又はGPO-DAOS法（トリグリセリドE-テストワコー）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20 μ lの血漿（-20℃で保存可能）を用い、抗体法（ファデセフィンスリンRIAキット、カピファルマシア）により測定した。

結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセリド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセリド濃度の降下率（%）を求めた。結果を以下の表2に示す。

表2

	投与量 (mg/kg)	血糖降下作用 (%)
化合物 (177)	30	34.5
化合物 (163)	30	72
化合物 (172)	10	70-80

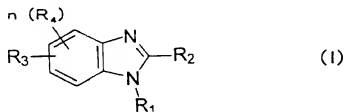
産業上の利用の可能性

新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩を提供した。これらの化合物またはその塩は、血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容

血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



式(I)中、R₁は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれた基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

ここで、R₄は

を

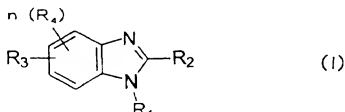
ルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてよい。

R₃はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、R₃は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₄は中性の置換基である。

nは0～3の整数を意味する。

2. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。



式(1)中、R₁は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれた基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基、

で置換されていてもよい。

R₂: 水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されているもよい。

R₃はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホンル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホンル基で置換されていてもよく、該スルホンル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、R₃は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4 は中性の置換基である。

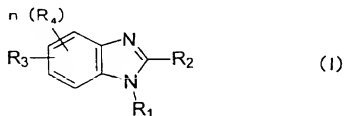
n は0～3の整数を意味する。

3. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含め、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84

1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 26

患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



式(I)中、R₁は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R₂は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

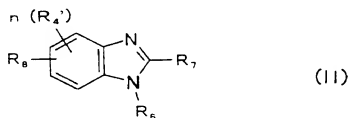
R₃はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキ

基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 R_3 は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4 は中性の置換基である。

n は0～3の整数を意味する。

4. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、脚運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



式(II)中、 R_4 は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリール

る。

R₁は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R₂はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



(IIa)

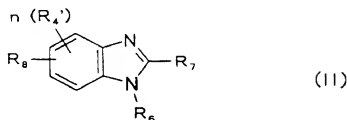
(式(IIa)中、R₃は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、またR₃は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₄'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。

5. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、尿患液質、およびPCTA後

される化合物又は医薬として許容されるその塩。



式(11)中、R₈'は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
 からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R₇は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R₈はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基、
 あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



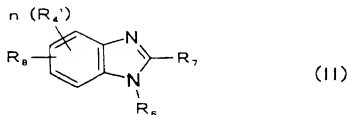
(式(11a)中、R₉は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ニトロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキル、トリ低級ア

複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、また R_4 は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数を意味する。

6. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくは PCTA 後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



式 (II) 中、 R_4' は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

る。

R₁は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R₂はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基、

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



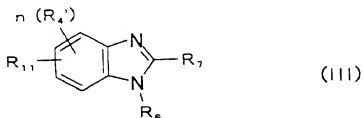
(式(IIa)中、R₃は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、またR₃は低級アルケニル基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₄'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数を意味する。

7. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿管管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、心臓病、緑内障、腸運動性障害を特徴

後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

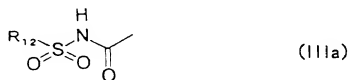


式(III)中、 R_4' は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
 からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{11} は



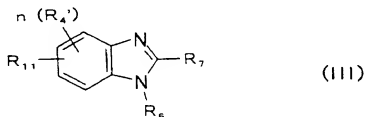
(式(IIIa)中、 R_{12} は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル

い)で表される置換基であり、 R_{11} は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0 ～ 3 の整数を意味する。

8. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インボテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬剤の調製のための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。

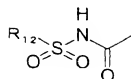


式(III)中、 R_4 は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基であ

R₁₁は



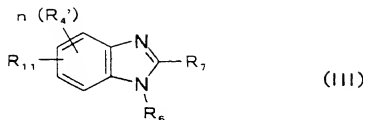
(IIla)

(式 (IIla) 中、R₁₂は炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてよい) で表される置換基であり、R₁₁は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₁' はハロゲン置換されていてよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数を意味する。

9. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくは PCTA 後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



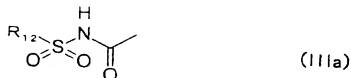
式 (III) 中、 R_6 は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{11} は



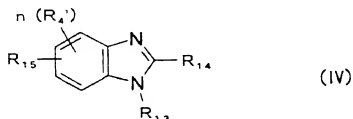
(式 (IIIa) 中、 R_{12} は炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基及びニトロ基で置換されていてもよい。

ン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0～3 の整数を意味する。

10. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCT A後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



式 (IV) 中、 R_{13} は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14} は低級アルキル基である。

R_{15} は

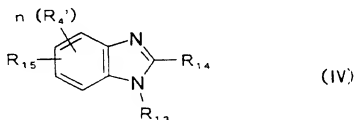


(式(IVa)中R₁₁は低級アルキル基又はアリール基である。)で表される置換基である。

R_1' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は $0 \sim 3$ の整数である。

1.1. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を調製するための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。



式(IV)中、R₁₃は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、フェニル基、低級アリール基、フェニル基、

100

— 88 —

ていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14} は低級アルキル基である。

R_{15} は

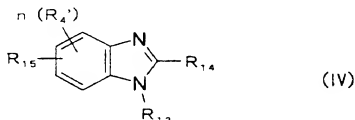


(式 (IVa) 中 R_{16} は低級アルキル基又はアリール基である。) で表される置換基である。

$R_{4'}$ はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は0～3の整数である。

12. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、経悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



式(IV)中、 R_{13} は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14} は低級アルキル基である。

R_{15} は

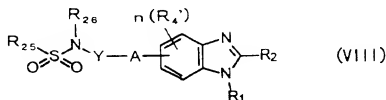


(式(IVa)中 R_{16} は低級アルキル基又はアリール基である。)で表される置換基である。

R_{17} はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は0~3の整数である。

13. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



ハロゲン原子、ハロアリアル基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリアル基、アリアル低級アルキルオキシ基、アリアルスルホニル低級アルキル基、アリアル低級アルキル基、ハロアリアル低級アルキルオキシ基、アリアルスルホニルアミノ基、アリアルカルボニルアミノ基、アリアルカルボニル基、アリアルアルケニル基、シアノアリアル基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリアル基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_{21} は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリアル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロカルボニル基、アリアル基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_{22} は炭素数8までのアルキル基、低級シクロアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリアル基、複素環基、アリアル低級アルキル基、又はヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリアル基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

R_{23} は水素原子又は低級アルキル基であり、該 R_{23} 及び R_{24} が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

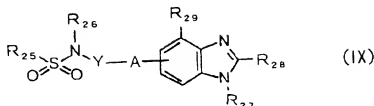
Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

$R_{4'}$ はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。

の塩。



式 (IX) 中、 R_{27} は水素原子、炭素数 7 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリールスルホニル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、ハロ複素環低級アルキル基であり、該アリール低級アルキル基の芳香環は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、アリールオキシ基、アリールカルボニル基、アリールカルボニルアミノ基、又は一個あるいは二個のハロゲン原子で置換されたアリール低級アルキルオキシ基で置換されているもよい。

R_{28} は水素原子、炭素数 7 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミノ基又はカルボキシ基である。

R_{29} は炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基で置換。該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アル

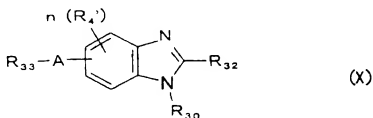
R₂₄は水素原子又は低級アルキル基であり、該R₂₅及びR₂₆が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

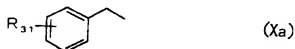
Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R₂₉は水素原子又は低級アルキル基である。

15. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



式(X)中、R₃₀は水素原子、低級アルキル基、式

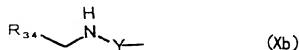


(式(Xa)中R₃₁は水素原子、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、又はアリールオキシ基である。)で表される置換されていてもよいベンジル基、一個又は二個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル基、複素環低級アルキル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアル

はさらに低級アルキル基で置換されていてもよい。

R_{32} は水素原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基又は複素環低級アルキル基である。

R_{33} はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、(2-シアノアリール)オキシカルボニル基、又は式

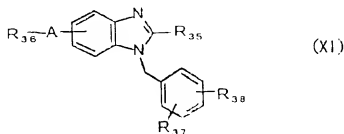


(式(Xb)中Yはカルボニル基又は低級アルキレン基であり、 R_{34} は置換されていてもよいアリール基、あるいは複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、又は複素環基である)で表される置換基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

$R_{4'}$ はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基であり、nは0~3の整数である。ただし、 R_{30} が水素原子の場合nは0である。

16. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



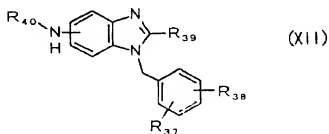
低級アルキル基又はアリール低級アルキル基である。

R_{36} はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、複素環低級アルキルアミノ基又は複素環低級アルキルカルバモイル基である。

R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味し、 R_{35} が低級アルキル基であるときAは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。

17. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

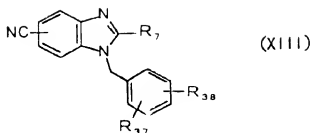


式(XII)中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_{39} は低級アルキル基である。

R_{40} は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基又はカルバモイル基である。

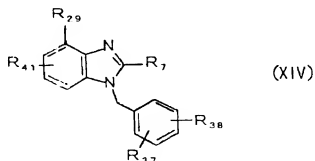
18. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



式 (XIII) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

19. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



式 (XIV) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{41} は 2-ピリジルカルバモイル基、2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル基、N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル基、ホモピペリジノカルボニル基、[2-(N-オキソ)-ピリジルメチル]カルバモイル基、
 ・ (ピロリジン-2-イル)カルバモイル基、ピペロニルカルバモイル基、

基、ハロスルホニル基、アミノスルホニル基、アシルアミノスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。

R_{29} は水素原子又は低級アルキル基であり、 R_{41} が低級アルキルカルボニル基又はカルボキシル基である場合は低級アルキル基である。

20. 1-(2-ブロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-ペンチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-7-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベン

、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-エチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-*t*-ブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル

チル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-
 2-メチルベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイ
 ミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾ
 ール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、
 1-(4-t-ブチルベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボ
 キシ-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボ
 キシ-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチ
 ルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバ
 モイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメ
 チル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-
 6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-n-プロ
 ピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-クロロベ
 ンジル)-2-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、
 1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベン
 ズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[2-(トリフ
 ルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)
 カルバモイル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3
 ,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイ
 ミダゾール、2-メチル-1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモ
 イル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモ
 イル]ベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメ
 チル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベン
 ジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-
 [(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベン

2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、4-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(n-ブチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、及び5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールからなる群の中から選ばれるベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

21. 請求の範囲1、4、7、または10のいずれかに記載の化合物(式I~IV)を有効成分として含有し、血糖降下活性及び/又はPDE5阻害活性を有する医薬製剤。

22. 血糖降下活性及び/又はPDE5阻害活性を有する医薬製剤の調製のための、請求の範囲1、4、7、または10のいずれかに記載の化合物(式I~IV)の使用。

23. 請求の範囲1、4、7、または10のいずれかに記載の化合物(式I~IV)を投与することを含む、患者の血糖を降下させ、及び/又は患者体内のPDE5を阻害する方法。

24. 請求の範囲13~20のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬製剤。

25. 下記(A)~(D)の工程のいずれかを含むことを特徴とする、請求の範囲13~15又は19のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

(A) 下式(8')



(8')

で表わされる化合物を環化させ、下式 (9')



で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、

(B) 下式 (10')



で表わされる化合物と置換基 R2a を有するカルボン酸、酸ハライドあるいは酸無水物を反応させ、下式 (11')



で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、

(C) 下式 (12')



で表わされる化合物と酸とを反応させ、下式 (13')



で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、および
(D) 下式 (1 4 ')



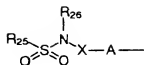
で表わされる化合物に塩基を作用させ、さらに R1,Z (Z は塩素原子、臭素原子、
トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す) で表される化
合物を反応させ、下式 (1 5 ')



(式中 R1, ~ R1.e はそれぞれ前記の R1、R2,、R3, または式



(式中 R37、R38 は前記と同様の意味を表す) で表わされる置換基を意味し、
R2, ~ R2.e はそれぞれ前記の R2、R7、R2,、R3, または R3, を意味し、R3, ~
R3, はそれぞれ



(式中R₂₅、R₂₆は前記と同様な意味を表わす)

で表わされる置換基、式



(式中R₃₃及びAは前記と同様な意味を表わす)

で表わされる置換基または式

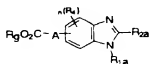


(式中R₃₆及びAは前記と同様な意味を表わす)

で表わされる置換基を意味し、R₄は前記と同様の意味を表わし、前記のR₄'およびR₂₁を含み、nは0から3の整数を意味する)

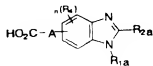
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程。

26. 式(16')



(16')

(式中R₄は低級アルキル基を表し、R_{1a}、R_{2a}、n及びAはそれぞれ前記と同様の意味を表す)の化合物を塩基により加水分解して式(17')



(17')

で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲 15 又は 16 に記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

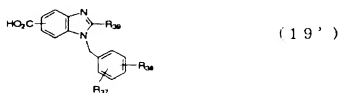
27. 前記式 (17') の化合物にカルボニルジイミダゾールを作用させたのち、塩基の存在下でアミン類あるいはスルホンアミド類と反応させることにより、下式 (18')



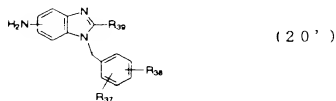
(R1a, R2a, n及びAはそれぞれ前記と同様の意味を表す)

で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲 13 ~ 16 又は 19 のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

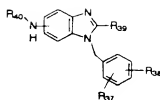
28. 下式 (19')



で表わされる化合物とアルコール類の存在下、アジド類を作用させ、あるいは下式 (20')



で表わされる化合物と、R40Z (R40は前記と同様、Zは塩素原子あるいは臭素原子を表す) で表される化合物とを反応させ、

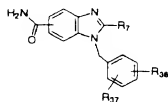


(2 1 ')

(式中 $R_{37} \sim R_{40}$ は前記と同様の意味を表す)

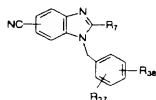
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲 1
7 記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

29. 下式 (2 2 ')



(2 2 ')

で表わされる化合物と四塩化チタンを作用させることにより下式 (2 3 ')

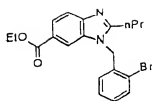


(2 3 ')

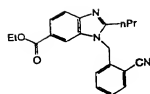
(式中 R_7 、 R_{37} 及び R_{38} は前記と同様の意味を表す)

で表されるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲 1 8
記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

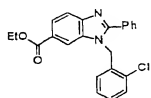
1



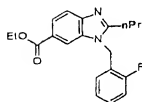
(42)



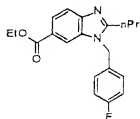
(43)



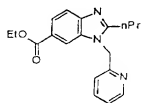
(44)



(45)



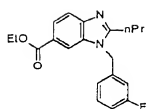
(46)



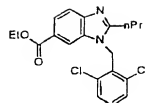
(47)

2 / 5 8

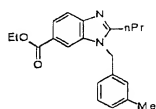
図 2



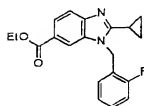
(48)



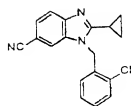
(49)



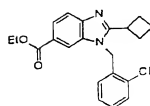
(50)



(51)



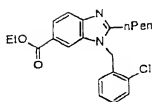
(52)



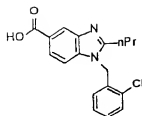
(53)

3 / 58

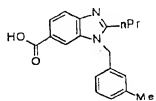
3



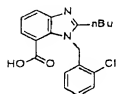
(54)



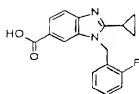
(55)



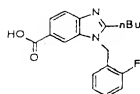
(56)



(57)



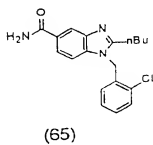
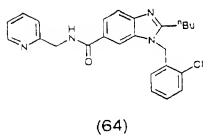
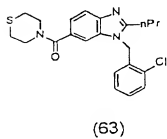
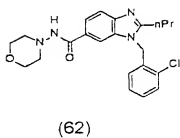
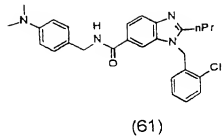
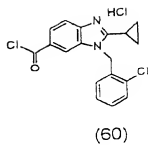
(58)



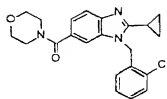
(59)

4 / 5 8

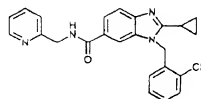
图 4



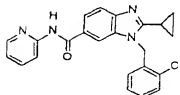
5



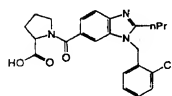
(66)



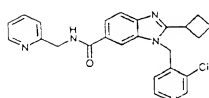
(67)



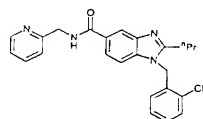
(68)



(69)



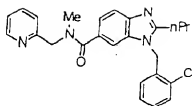
(70)



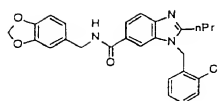
(71)

6 / 58

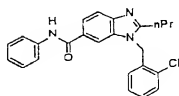
图 6



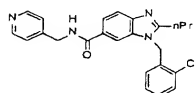
(72)



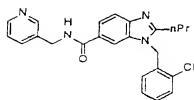
(73)



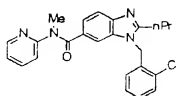
(74)



(75)

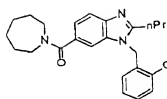


(76)

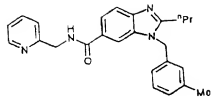


(77)

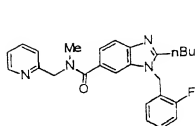
☒ 7



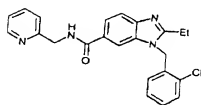
(78)



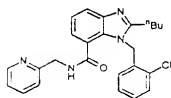
(79)



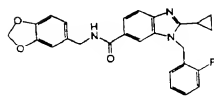
(80)



(81)



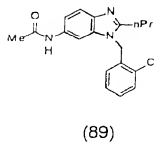
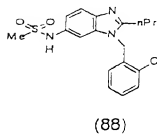
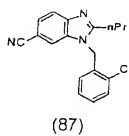
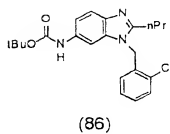
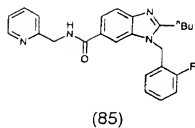
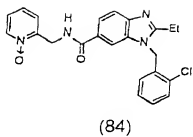
(82)



(83)

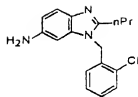
8 / 58

8

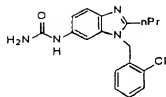


9 / 58

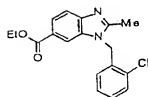
图 9



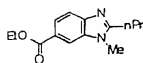
(90)



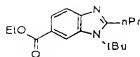
(91)



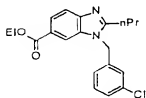
(92)



(93)



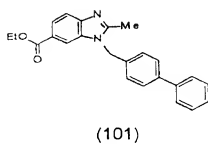
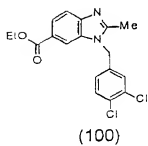
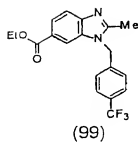
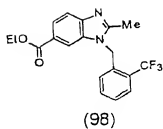
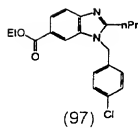
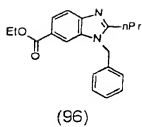
(94)



(95)

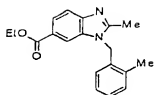
10 / 58

10

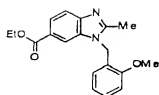


11 / 58

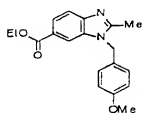
11



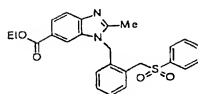
(102)



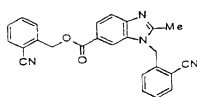
(103)



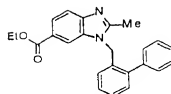
(104)



(105)



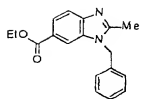
(106)



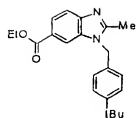
(107)

12 / 58

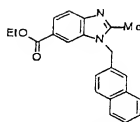
図 12



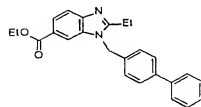
(108)



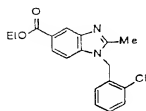
(109)



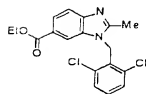
(110)



(111)



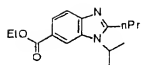
(112)



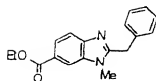
(113)

13 / 58

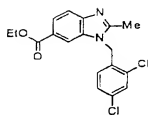
☒ 13



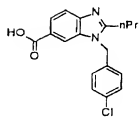
(114)



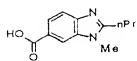
(115)



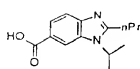
(116)



(117)



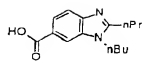
(118)



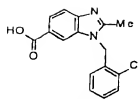
(119)

14 / 58

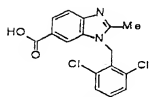
14



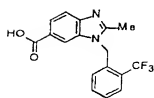
(120)



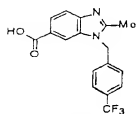
(121)



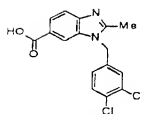
(122)



(123)



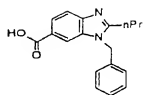
(124)



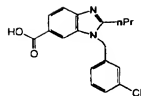
(125)

15 / 58

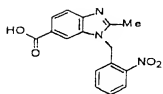
15



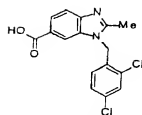
(126)



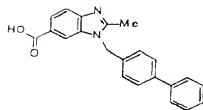
(127)



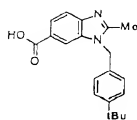
(128)



(129)



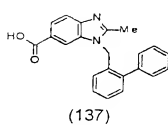
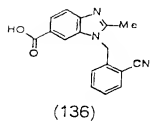
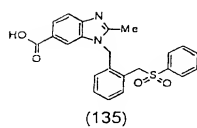
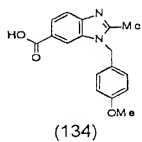
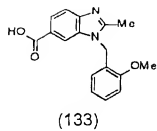
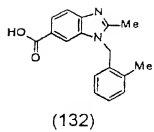
(130)



(131)

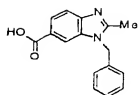
16 / 58

図 16

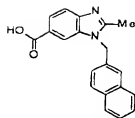


17 / 58

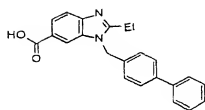
図 17



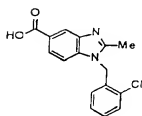
(138)



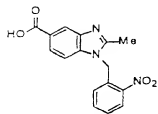
(139)



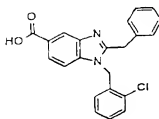
(140)



(141)



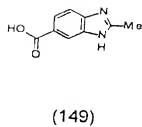
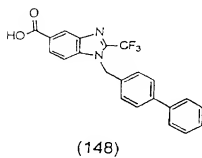
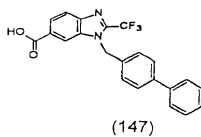
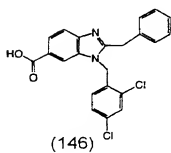
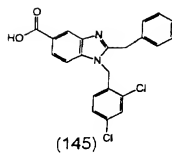
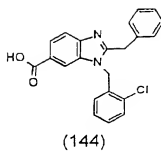
(142)



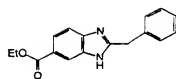
(143)

18 / 58

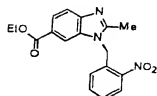
図 18



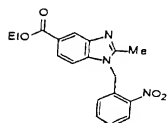
19



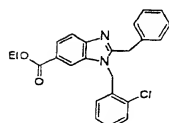
(150)



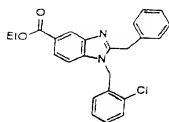
(151)



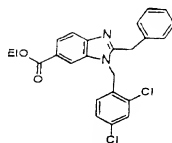
(152)



(153)



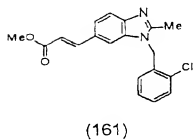
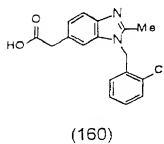
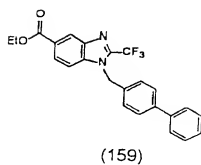
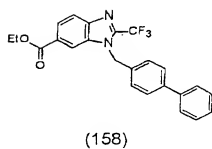
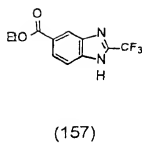
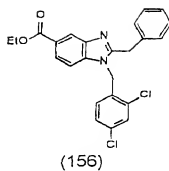
(154)



(155)

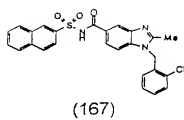
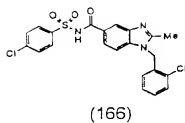
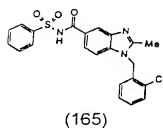
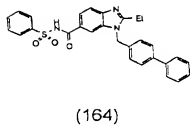
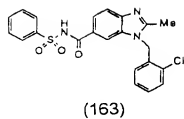
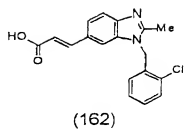
20 / 58

20



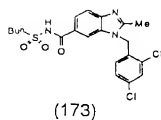
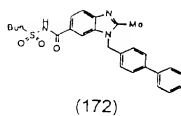
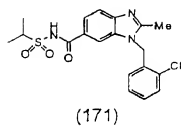
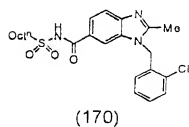
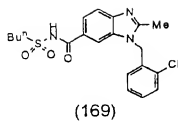
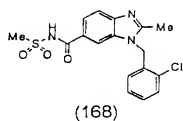
21 / 58

图 21



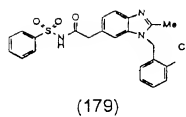
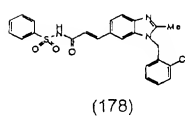
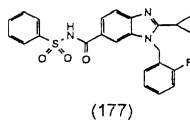
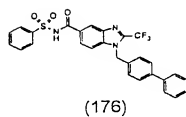
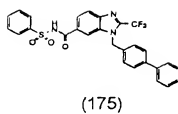
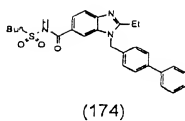
22 / 58

22



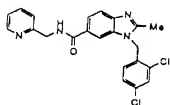
23 / 58

23

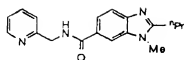


24 / 58

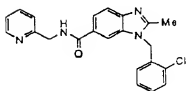
24



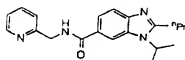
(180)



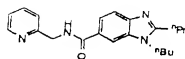
(181)



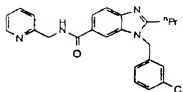
(182)



(183)



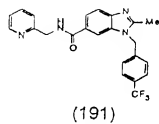
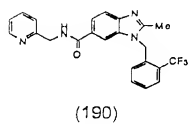
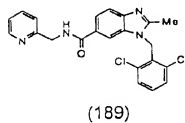
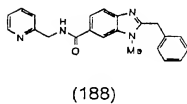
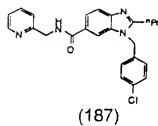
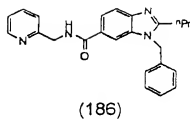
(184)



(185)

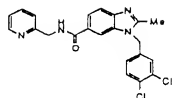
25 / 58

25

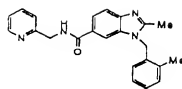


26 / 58

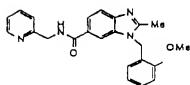
26



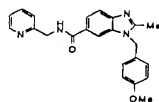
(192)



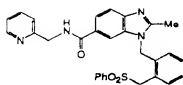
(193)



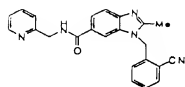
(194)



(195)



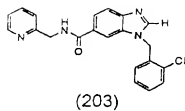
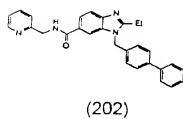
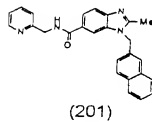
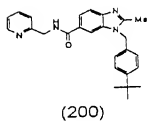
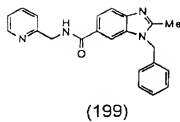
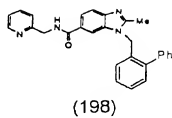
(196)



(197)

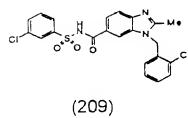
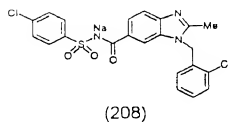
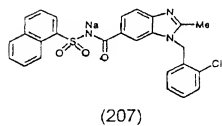
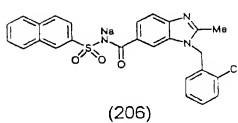
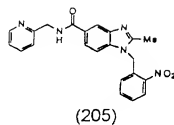
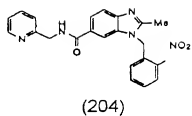
27 / 58

图 27



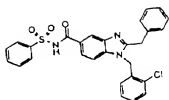
28 / 58

図 28

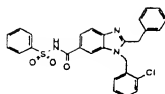


29 / 58

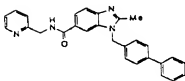
29



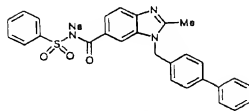
(210)



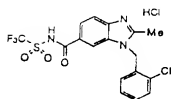
(211)



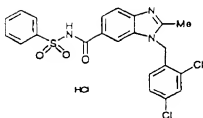
(212)



(213)



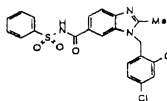
(214)



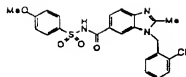
(215)

30/58

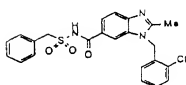
30



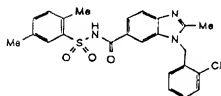
(216)



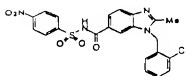
(217)



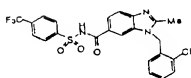
(218)



(219)



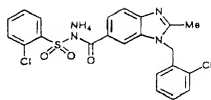
(220)



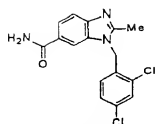
(221)

31 / 58

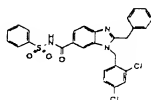
図 3 1



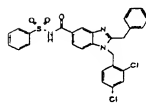
(222)



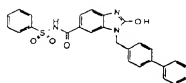
(223)



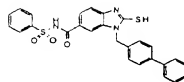
(224)



(225)

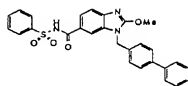


(226)

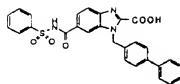


(227)

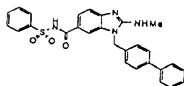
図 3 2



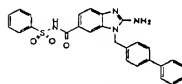
(228)



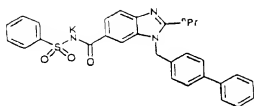
(229)



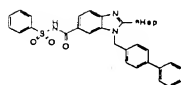
(230)



(231)



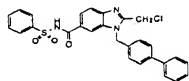
(232)



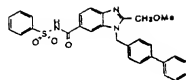
(233)

33 / 58

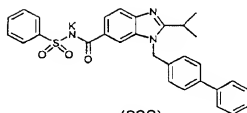
图 33



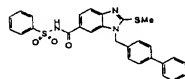
(234)



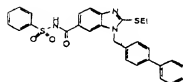
(235)



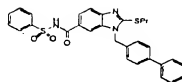
(236)



(237)



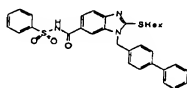
(238)



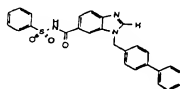
(239)

34 / 58

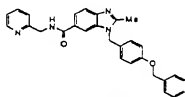
図 34



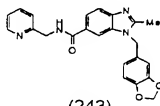
(240)



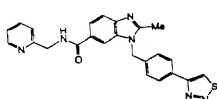
(241)



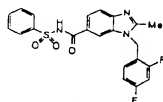
(242)



(243)



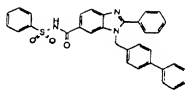
(244)



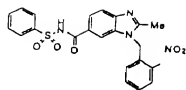
(245)

35 / 58

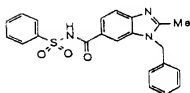
35



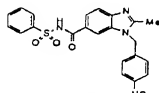
(246)



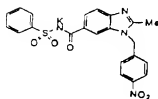
(247)



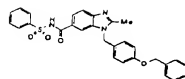
(248)



(249)



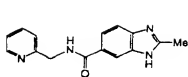
(250)



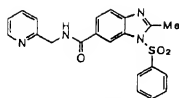
(251)

36 / 58

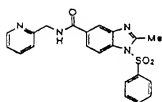
36



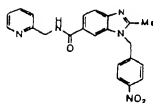
(252)



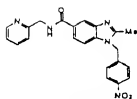
(253)



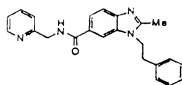
(254)



(255)



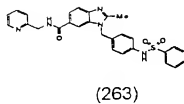
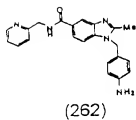
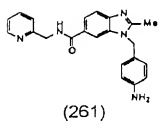
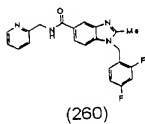
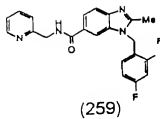
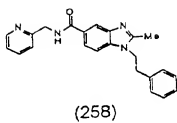
(256)



(257)

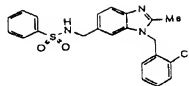
37 / 58

図 37

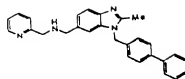


38 / 58

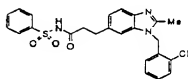
図 38



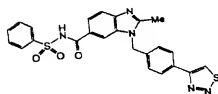
(264)



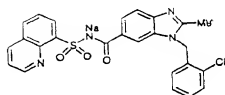
(265)



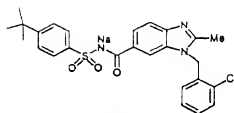
(266)



(267)



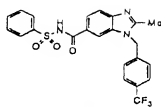
(268)



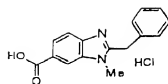
(269)

39 / 58

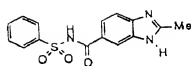
39



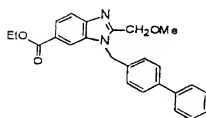
(270)



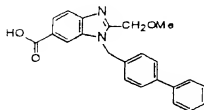
(271)



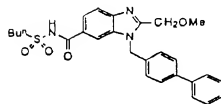
(272)



(273)



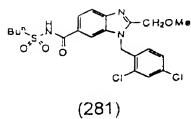
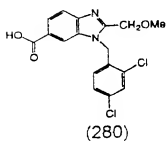
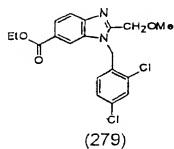
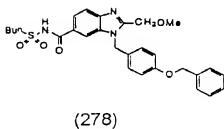
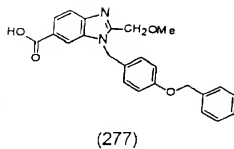
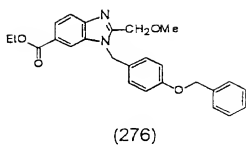
(274)



(275)

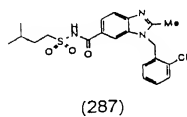
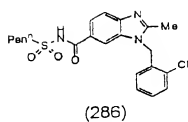
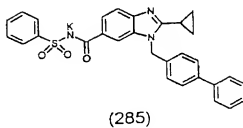
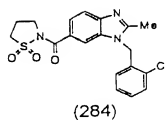
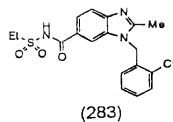
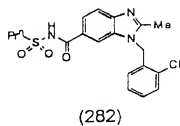
40 / 58

図 40



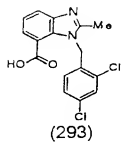
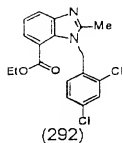
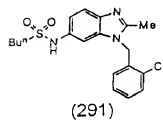
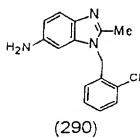
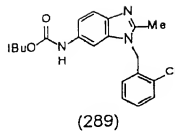
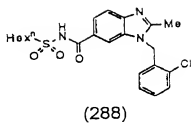
41 / 58

41



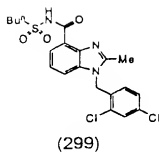
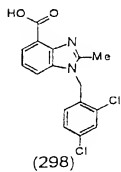
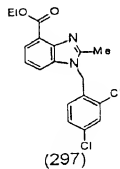
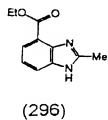
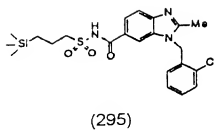
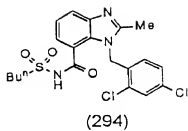
42 / 58

图 4 2



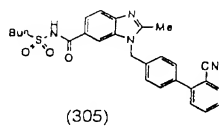
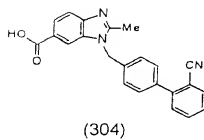
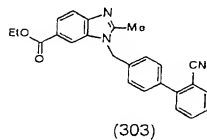
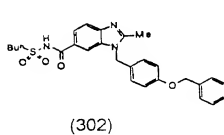
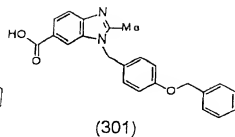
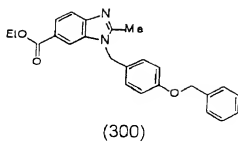
43 / 58

图 43



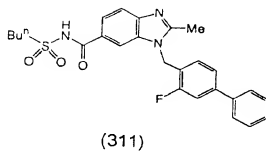
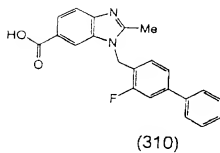
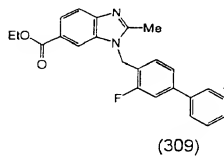
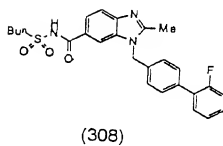
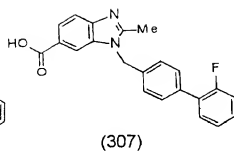
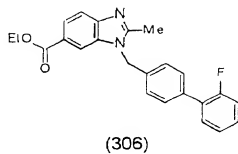
44 / 58

44



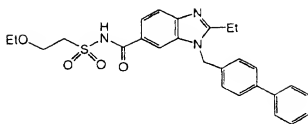
45 / 58

45

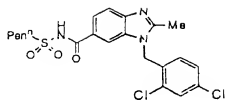


46 / 58

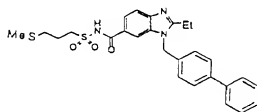
46



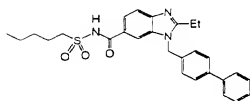
(312)



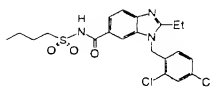
(313)



(314)



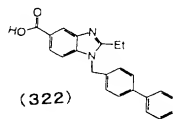
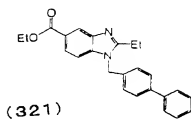
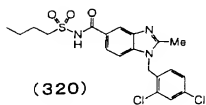
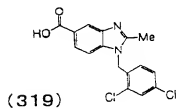
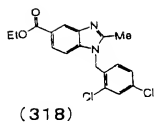
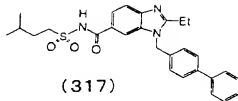
(315)



(316)

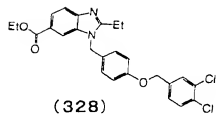
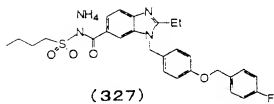
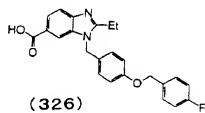
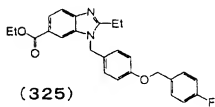
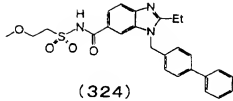
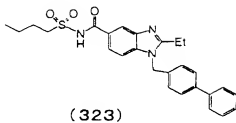
47 / 58

47



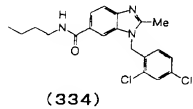
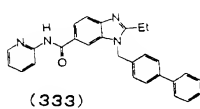
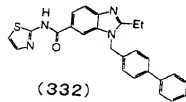
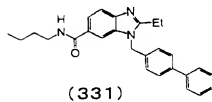
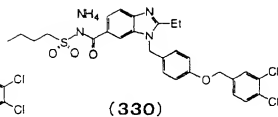
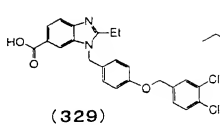
48 / 58

48



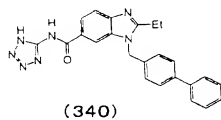
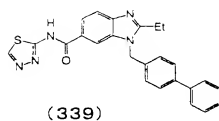
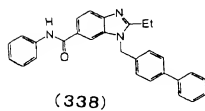
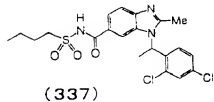
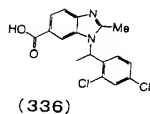
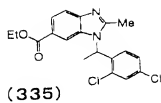
49 / 58

49



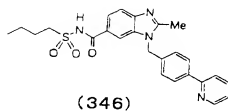
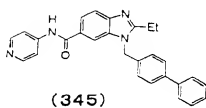
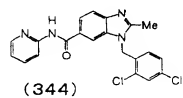
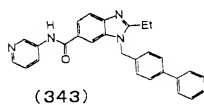
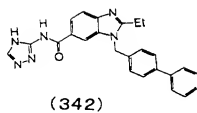
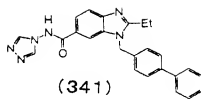
50 / 58

☒ 50



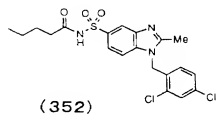
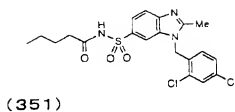
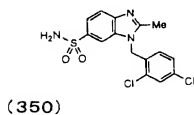
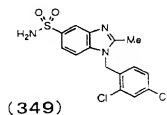
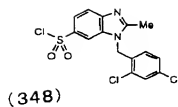
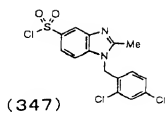
51 / 58

图 51



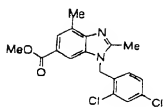
52 / 58

52

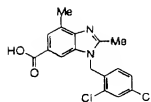


53 / 58

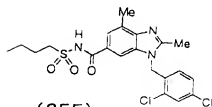
53



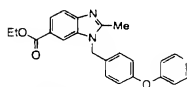
(353)



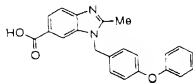
(354)



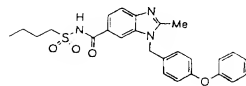
(355)



(356)

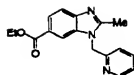


(357)

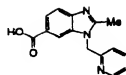


(358)

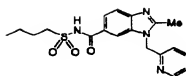
図 54



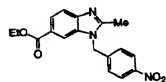
(359)



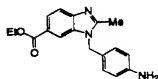
(360)



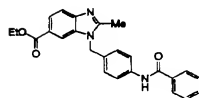
(361)



(362)



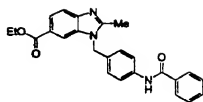
(363)



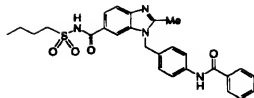
(364)

55 / 58

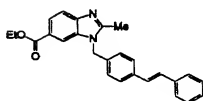
55



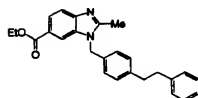
(365)



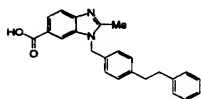
(366)



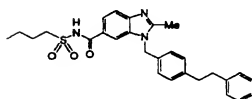
(367)



(368)



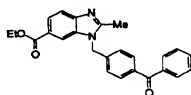
(369)



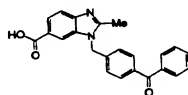
(370)

56/58

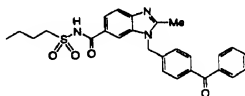
56



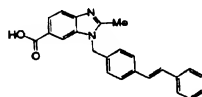
(371)



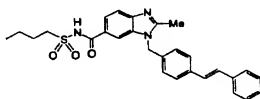
(372)



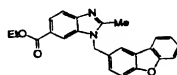
(373)



(374)



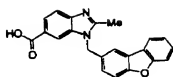
(375)



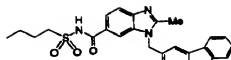
(376)

57/58

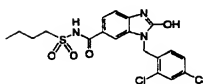
57



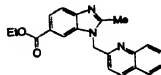
(377)



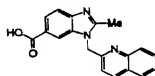
(378)



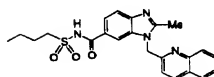
(379)



(380)



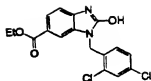
(381)



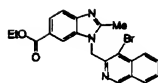
(382)

58 / 58

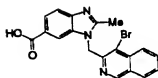
58



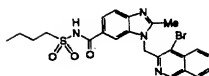
(3 8 3)



(3 8 4)



(3 8 5)



(3 8 6)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03858

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁶ C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30, C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235, C07D417/14 235, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
|--|--|---|
| B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁶ C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30, C07D235/30, C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235, | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| PX | WO, 96-16644, A (Pfizer Ltd.),
June 6, 1996 (06. 06. 96),
Claims 1, 3 (Family: none) | 1, 2, 15,
21, 22, 24 |
| X | JP, 5-507469, A (Smith Kline Beecham Corp.),
October 28, 1993 (28. 10. 93),
Claims 1, 17 to 20; examples 3, 4, 8, 9
& WO, 91-16313, A & EP, 525129, A
& US, 5294631, A | 1, 2, 15,
18, 20, 24 |
| X | JP, 5-222000, A (Fujisawa Pharmaceutical Co.,
Ltd.),
August 31, 1993 (31. 08. 93),
Claims 1 to 4; page 2, column 4, lines 15 to 18
(Family: none) | 1, 2, 4, 5,
15, 20, 21,
22, 24, 25,
26 |
| X | JP, 51-133267, A (Eli Lilly and Co.),
November 18, 1976 (18. 11. 76),
Examples 1, 2 & BE, 830719, A | 15 |
| X | JP, 3-218362, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co.,
Ltd.), | 15 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim(s) or other special reasons (as specified)
"O" document referring to as oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"A" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search
April 1, 1997 (01. 04. 97) | | Date of mailing of the international search report
April 15, 1997 (15. 04. 97) |

Examine No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03858

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| | September 25, 1991 (25. 09. 91),
Page 6, lower right column; page 7, upper left
column; page 8, upper left column, upper right
column & EP, 376624, A & US, 4977175, A | |
| X | JP, 6-179659, A (Dr. Karl Thomae GmbH.),
June 28, 1994 (28. 06. 94),
Claim 1; example 1 & EP, 581166, A
& US, 5591762, A | 15 |
| X | JP, 4-364171, A (Takeda Chemical Industries,
Ltd.),
December 16, 1992 (16. 12. 92),
Claim 1; page 4, column 5, lines 30 to 35;
page 15, column 27; reference examples 14 to 16,
18, 20, 21 & EP, 459136, A & US, 5328919, A | 15, 25 |
| X | JP, 53-141287, A (Junssen Pharmaceutica N.V.),
December 8, 1978 (08. 12. 78),
Page 13, lower right column; example 9
& US, 4179505, A | 15, 25 |
| X | M.R. Haque et al., Ambient heterocyclic
reactivity: Alkylation of 4-substituted and
2,4-disubstituted benzimidazoles, Aust. J.
Chem., Vol. 47, No. 8 (1994) p. 1523-1535,
especially p. 1534 | 17 |
| X | L. Garuti et al., Synthesis and antimycotic
activity of some benzyloxyimino compounds,
Pharmazie, Vol. 42, No. 6 (1987) p. 378-381,
compound 17 | 17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03858

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. 3, 6, 9, 12, 23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Namely, the inventions of Claims 3, 6, 9, 12 and 23 pertain to
methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos. _____
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos. _____
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite
payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. _____
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is
restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos. _____

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03858

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/10 235, A61K31/415, A61K31/44

B. (Continuation) FIELD SEARCHED

C07D417/14 235, C07D417/10 235, A61K31/415, A61K31/44

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30,
C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235, C07D417/14 235, C07D417/10 235,
A61K31/415, A61K31/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30,
C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235, C07D417/14 235, C07D417/10 235,
A61K31/415, A61K31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の
カテゴリ* | 引用文献名、及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する
請求の範囲の番号 |
|----------------|---|---|
| PX | WO, 96-16644, A (PFI ZER LIMITED) 6. 6月. 1996
(06. 06. 96) 請求の範囲1, 3 (ファミリーなし) | 1, 2, 15, 21, 22, 24 |
| X | J P, 5-507469, A (スミスクライン・ビーチャム・コーポレーション) 2
8. 10月. 1993 (28. 10. 93) 請求の範囲1, 17-20, 実施例3,
4, 8, 9 & WO, 91-16313, A & EP, 525129, A & US, 5294631, A | 1, 2, 15, 18, 20, 24 |
| X | J P, 5-222000, A (藤沢薬品工業株式会社) 31. 8月. 1993 (31
. 08. 93) 請求項1-4, 第2頁第4欄第15-18行目 (ファミリーなし) | 1, 2, 4, 5, 15, 20, 21,
22, 24, 25, 26 |
| X | J P, 51-133267, A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 18. 1
1月. 1976 (18. 11. 76) 実施例1, 2 & BE, 830719, A | 15 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 04. 97

国際調査報告の発送日

15.04.97

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100

〒〒〒〒〒〒〒〒〒

特許庁審査官 (権限のある職員)
富士 美香

電話 品 1

4C 9551

1/1

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成できなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3.6.9.12.23 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 3.6.9.12.23 の発明は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第2欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
この調査手数料は、出願人に返還され、異議申立てがなかった。

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | 関連する
請求の範囲の番号 |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の
カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X | J.P. 3-218362, A (山之内製薬株式会社) 25. 9月, 1991 (25. 09. 91) 第6頁右下欄、第7頁左上欄、第8頁左上欄及び右上欄 & EP, 376624, A & US, 4977175, A | 15 |
| X | J.P. 6-179659, A (ドクトル カルル トーマエ ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 28. 6月, 1994 (28. 06. 94) 請求項1、実施例1 & EP, 581166, A & US, 5591762, A | 15 |
| X | J.P. 4-364171, A (武田薬品工業株式会社) 16. 12月, 1992 (16. 12. 92) 請求項1、第4頁第5欄第30-35行目、第15頁第27欄、参考例14-16, 18, 20, 21 & EP, 459136, A & US, 5328919, A | 15, 25 |
| X | J.P. 53-141287, A (ジャンセン・ファーマシューチカ・ナムローゼ・フェンノートシャップ) 8. 12月, 1978 (08. 12. 78) 第13頁右下欄、実施例9 & US, 4179505, A | 15, 25 |
| X | M. R. Haque et al., Ambient heterocyclic reactivity: Alkylation of 4-substituted and 2,4-disubstituted benzinidazoles, Aust. J. Chem., Vol. 47, No. 8 (1994) p. 1523-1535, especially p. 1534 | 17 |
| X | L. Garuti et al., Synthesis and antimycotic activity of some benzyloxyimino compounds, Pharmazie, Vol. 42, No. 6 (1987) p. 378-381, compound 17 | 17 |